

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl
für
Medizinmanagement

Berechnung der Kosteneffektivität der Nikotinersatztherapie bei Patienten mit chronisch-
obstruktiver Lungenerkrankung

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Katharina Lang
aus Füssen
2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. H. Teschler

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2009

Publikationen

Lang, K., Wasem, J., Aidelsburger, P. (2008): Kosteneffektivität der Nikotinersatztherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung – ein entscheidungsanalytisches Modell. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 6, 111–123.

Inhaltsverzeichnis

Publikationen.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Widmung.....	6
1 Einleitung	7
1.1. Tabakrauchen	7
1.1.1. Epidemiologie und Folgen.....	7
1.1.2. Inhaltsstoffe des Tabakrauchs.....	9
1.1.3. Optionen zur Raucherentwöhnung.....	11
1.2. Medizinischer Hintergrund COPD	17
1.2.1. Definition.....	17
1.2.2. Pathogenese	17
1.2.3. Klinisches Erscheinungsbild und Komorbiditäten.....	18
1.2.4. Diagnose und Behandlung	18
1.2.5. Risikofaktoren.....	20
1.2.6. Epidemiologie.....	21
1.2.7. Sozioökonomische Gesichtspunkte.....	23
1.3. Hintergrund gesundheitsökonomische Evaluation	24
1.3.1. § 12 SGB V Abs. 1	24
1.3.2. Beispiele für gesundheitsökonomische Studientypen	24
1.3.3. Kosten	25
1.3.4. Rahmenbedingungen	26
1.3.5. Umgang mit Unsicherheit	27
1.3.6. Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation	28
1.3.7. Entscheidungsanalytische Modellierung	29
1.4. Forschungsfrage	32
2 Material und Methoden	33
2.1. Rahmenbedingungen	33
2.1.1. Perspektive.....	33
2.2. Literaturrecherchen	35
2.2.1. Allgemeine Vorgehensweise	35
2.2.2. Erhebung der Kosten der COPD	35
2.3. Entwicklung des entscheidungsanalytischen Modells.....	36
2.3.1. Definition der Studienpopulation.....	36
2.3.2. Vergleichsinterventionen	37
2.3.3. Modellstruktur.....	37
2.3.4. Zykluslänge und half-cycle correction	39
2.3.5. Ausgangsverteilung in COPD-Schweregrade	39
2.3.6. Effektivität der NET.....	41
2.3.7. Abschätzen der Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen den COPD-Schweregraden	42
2.3.8. Hintergrundmortalität.....	44
2.3.9. COPD-spezifische Mortalität	46
2.3.10. Berechnung der Therapiekosten einer NET	46

2.3.11.	Abschätzen der zusätzlichen Kosten durch Rauchen	50
2.3.12.	Diskontierung.....	51
2.3.13.	Inflationierung	51
2.3.14.	Berechnung der Base case Analyse	51
2.3.15.	Sensitivitätsanalysen	56
3	Ergebnisse	59
3.1.	Kosten der COPD.....	59
3.2.	Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation	60
3.3.	Zusätzliche Auswertungen	61
3.3.1.	Entwicklung der Mortalität von Rauchern und Ex-Rauchern.....	61
3.3.2.	Progredienz der COPD unter Rauchern und Ex-Rauchern.....	63
3.3.3.	Entwicklung der kumulativen Kosten für Raucher und Ex-Raucher	66
3.4.	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.....	66
3.4.1.	Variation der Kosten der NET.....	66
3.4.2.	Variation der Ausgangsverteilung in COPD-Schweregrade	67
3.4.3.	Variation der zusätzlichen Kosten für Raucher	67
3.4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse aller übrigen univariaten SA.....	67
3.4.5.	Simultane Variation der Effektivitäten der Raucherentwöhnungsstrategien.	68
3.4.6.	Simultane Variation der Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET und der Kosten der COPD	69
3.5.	Vergleich der Raucherentwöhnung mit NET gegen keine Raucherentwöhnung	70
4	Diskussion und Schlussfolgerung	71
5	Zusammenfassung.....	79
	Literaturverzeichnis	80
	Anhang.....	90
	Tabellenverzeichnis	96
	Abkürzungsverzeichnis	97
	Danksagung	98
	Curriculum Vitae.....	99

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinem Vater.

1 Einleitung

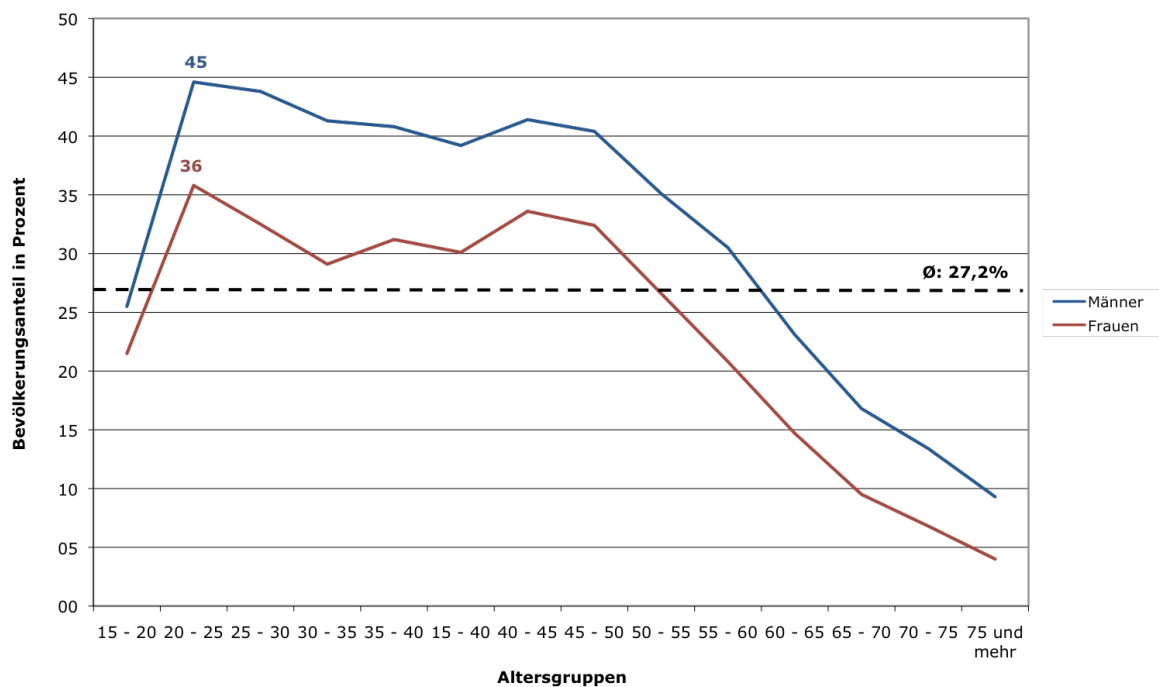
1.1. Tabakrauchen

1.1.1. Epidemiologie und Folgen

Tabakrauchen wird weltweit als die am leichtesten vermeidbare Todesursache angesehen. In allen Ländern der nach WHO-Kriterien europäischen Region lag die Rauchen-Prävalenz im Jahr 2005 mit rund 28,6 % knapp unter der im Jahr 2002 mit 28,8 %. Dabei rauchten 2005 40 % der Männer und 18,2 % der Frauen gegenüber 40,9 % der Männern und 17,8 % der Frauen im Jahr 2002 (WHO, 2007).

Deutsche Daten aus dem Jahr 2005 weisen einen Anteil von insgesamt 27,2 % Rauchern in der Bevölkerung über 15 Jahren aus (Mikrozensus, 2005) und liegen damit knapp unter dem Durchschnitt der WHO-Region Europa. Während der Anteil der Männer mit 32,2 % unter den WHO-Daten liegt, liegen die Frauen mit 22,4 % über dem WHO-Durchschnitt. Abbildung 1 verdeutlicht die Rauchen-Prävalenz in Deutschland unter Berücksichtigung verschiedener Altersgruppen und des Geschlechts.

Abbildung 1: Rauchen-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2005 in Deutschland; Quelle: eigene Abbildung nach den Daten des Mikrozensus.



Nach den Mikrozensus-Daten rauchen im Jahr 2005 insgesamt 23,2 % der deutschen Bevölkerung regelmäßig, 27,9 % unter den Männern und 18,8 % unter den Frauen. Dabei konsumieren 96,6 % der Raucher Zigaretten, 2,3 % Zigarren oder Zigarillos, während 1,1 % Pfeife rauchen.

Tabakrauchen ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. In Deutschland konnte für 1997 eine Tabakrauch-attributable Mortalität in Höhe von 143.390 Todesfällen ermittelt werden (John und Hanke, 2001). Für das Jahr 2030 wird die Zahl der Todesopfer auf acht Millionen Personen weltweit geschätzt (WHO, 2008). Bösartige Neubildungen, chronische Erkrankungen der Atmungsorgane und Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bilden den größten Anteil der Tabak-assoziierten Morbidität und Mortalität (RKI, 2004; Boffetta et al., 1998; Bonita et al., 1999; He et al., 1999; US Department, 1983; US Department, 2004).

Somit ist das Tabakrauchen als Risikofaktor für sechs der acht führenden Todesursachen weltweit nachgewiesen. Die Ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der unteren Atemwege und die chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) belegen dabei die ersten vier Ränge (WHO, 2008). Sinniger Weise wird im Rahmen einer Tertiärprävention in nationalen und internationalen Leitlinien beispielsweise an Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und COPD erkrankten Rauchern dringend empfohlen, das Rauchen aufzugeben (Andreas et al., 2008; Gibson et al., 2003; Nationale Versorgungsleitlinien, 2002 und 2008).

Die durch Tabakrauchen bedingte Morbidität und Mortalität führen zu zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem. Durch Erwerbsminderung und vorzeitigen Tod mindern sie die volkswirtschaftliche Produktivität und Wohlfahrt. Nach Schätzungen der Weltbank rangieren die Tabak-bezogenen Gesundheitssystem-Kosten zwischen 0,1 % und 1,1 % des Bruttoinlandprodukts (BIP) in verschiedenen Ländern (Jha and Chaloupka, 2000). In Deutschland werden die durch Tabakrauchen verursachten Kosten auf 17 bis 21 Mrd. Euro geschätzt, was etwa 0,9 % des Bruttoinlandproduktes ausmacht. Die Produktivitätsausfallkosten werden dabei auf zusätzlich rund 14,5 Mrd. Euro geschätzt (Müller-Riemenschneider et al., 2008).

Zur weltweiten Eindämmung des Tabakgebrauchs wurde 2003 von den Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einstimmig eine Rahmenkonvention verabschiedet (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) (WHO, 2003). Diverse EU-Richtlinien schreiben beispielsweise Rauchverbote auf öffentlichen Plätzen vor, in Restaurants oder Bars, aber auch Werbeverbote in Printmedien und Radio (EU Directive

2003/33/EC) sowie die obligatorische Angabe aller Inhaltsstoffe von Tabakprodukten nach Natur und Menge (EU Directive 2001/37/EC). In Deutschland gehört die Reduzierung des Tabakkonsums zu den im Jahr 2000 vom Bundesministerium für Gesundheit verabschiedeten sechs übergreifenden nationalen Gesundheitszielen (Maschewsky-Schneider et al., 2006). In diesem Zusammenhang werden präventive, gesetzliche und strukturelle Maßnahmen aufeinander abgestimmt und verfolgt. Hierzu zählen Preiserhöhungen sowie Abgabeverbote von Zigaretten an Kinder und Jugendliche, Präventionskampagnen, Werbeeinschränkungen und der Nichtraucherschutz am Arbeitsplatz (BMG, 2008).

1.1.2. Inhaltsstoffe des Tabakrauchs

1.1.2.1. Substanzen und Toxizität/Kanzerogenität

Tabakrauch besteht aus über 4800 Substanzen, die überwiegend erst beim Verbrennen des Tabaks entstehen (Baker, 1999). Mindestens 250 dieser Substanzen gelten als toxisch (z. B. Blausäure und Kohlenmonoxid) oder kanzerogen (z. B. Formaldehyd und Benzol) (US Department, 2000). Chemische Kanzerogene führen nach bereits einmaliger oder wiederholter Einwirkung zu einer vermehrten Entstehung von Tumoren oder Leukämien. Oftmals wird eine Schädigung der DNA hervorgerufen, die zu einer irreversiblen Mutation der betroffenen Zelle führt. Eine von einem Kanzerogen ausgelöste Primärveränderung ist irreversibel und führt zu einem bleibenden Erbgutschaden (DKFZ, 2005). Vor allem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe verursachen Tumore in den Atemwegen, mit denen der Tabakrauch direkt in Berührung kommt (Richter und Scherer, 2004).

Tabakprodukten werden Stoffe hinzugefügt, unter anderem Lebensmittelzusatzstoffe, die bei bestimmungsgemäßer und oraler Verwendung als unbedenklich für die Gesundheit angesehen werden können. Bei der Verbrennung des Tabaks und der zugesetzten Stoffe können sich jedoch Pyrolyseprodukte bilden, so dass die Zusatzstoffe sich ggf. in toxische und kanzerogene Substanzen umwandeln (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ, 2005). Mit der Beimischung von Zusatzstoffen wird der Tabakrauch gemildert und sein Geschmack verbessert (z. B. durch Zucker oder Menthol). Auf der anderen Seite erhöhen die Zusatzstoffe das Suchtpotenzial, indem vor allem der pH-Wert des Tabakrauchs – meist durch Ammoniumverbindungen – manipuliert wird. Durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Tabakrauch erhöht sich der Anteil an freiem Nikotin, welches im Vergleich zum gebundenen Nikotin leichter bioverfügbar ist und dadurch im Atemtrakt schneller aufgenommen werden kann, das Gehirn somit schneller erreicht und dort intensiver wirkt (Henningfield et al., 2004; Pankow et al., 1997).

1.1.2.2. Nikotin und Tabakabhängigkeit

Neben toxischen, kanzerogenen Inhalts- und pH-manipulativen Zusatzstoffen ist das Alkaloid Nikotin der wesentliche psychoaktive Bestandteil des Tabaks und damit für die Entwicklung einer Tabakabhängigkeit verantwortlich. Nikotin ist chemisch verwandt mit dem körpereigenen Neurotransmitter Acetylcholin und wirkt entsprechend im zentralen Nervensystem (ZNS) durch Stimulation nikotinischer Azetylcholinrezeptoren (nAChR). Je nach Lokalisation der nAChR bewirkt eine Nikotinzufuhr eine Ausschüttung von unterschiedlichen Neurotransmittern (z. B. Glutamat und Dopamin) in unterschiedlichen funktionell-anatomischen zerebralen Netzwerken (z. B. Aufmerksamkeitsnetzwerk, Belohnungssystem, Lernen/Gedächtnis) (Mobascher und Winterer, 2008).

Nikotin führt, wie nahezu alle Suchstoffe, zu einer vermehrten Dopamin-Ausschüttung im Nucleus accumbens, dem mesolimbischen Belohnungssystem des Gehirns. Dies führt zu einem positiven Belohnungserleben in Verbindung mit Umweltreizen – wie einem in Tiermodellen belegten bevorzugten Aufenthaltsort, der mit dem Suchstoff assoziiert ist – und fördert süchtiges Verhalten. Konditionierungsprozesse dieser Art spielen sowohl beim Entstehen einer Abhängigkeit als auch bei der Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens beim Raucher eine wichtige Rolle (Mobascher und Winterer, 2008). Fällt die chronische nikotinische Stimulation bspw. durch eine Raucherentwöhnung weg, kommt es zu einer Unterstimulation des Systems und einem relativen Dopaminmangel. Hierdurch können die Entzugssymptome Adhedonie und Depressivität erklärt werden. Nikotin beeinflusst zudem das Aufmerksamkeitsnetzwerk und damit kognitive Prozesse wie Lernen/Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Levin et al., 2006) sowie das Stress-Response-System. Neben kurzfristigen „günstigen“ Effekten bewirkt Nikotin plastische, synaptische Veränderungen in allen genannten neuronalen Netzwerken. Es kommt zu einer Neueinstellung des Systems, das unter regelmäßiger Zuführung von Nikotin weitgehend unauffällig weiter funktioniert. Bricht die Nikotinzufuhr ab (Raucherentwöhnung), kommt es zu Fehlregulationen. Entzugssymptome verursachen Stress, worauf im entsprechenden System aber nicht (mehr) adäquat reagiert werden kann, die Stresstoleranz ist vermindert (Mobascher und Winterer, 2008).

Eine Tabakabhängigkeit besteht jedoch nicht bei allen Rauchern. Der Anteil der abhängigen Raucher liegt nach einer Repräsentativerhebung von Kraus und Augustin (2001) bei 22,6 % bzw. 34,8 %, je nach zugrunde gelegtem Erfassungsinstrument. Eines der bekanntesten Instrumente ist der revidierte psychometrische Fagerström-Test (Fagerström Test for Nicotine Dependence, FTND) (Heatherton et al., 1991), der in sechs Fragen – bewertet mit insgesamt maximal zehn Punkten – die Nikotinabhängigkeit als

wichtigen Teil der Tabakabhängigkeit abfragt. Ab sechs Punkten wird von einer starken, ab acht Punkten von einer sehr starken Abhängigkeit ausgegangen (Tabelle 20 im Anhang).

Das Syndrom Tabakabhängigkeit (bzw. „Nikotinabhängigkeit“) findet sich in beiden relevanten diagnostischen Klassifikationssystemen – der zehnten Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) und der vierten Version des Diagnostischen und Statistischen Manuals der American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM IV).

Die in Deutschland gebräuchliche ICD-10 Kodierung für Tabakabhängigkeit lautet F17.2. Damit ist abhängiges Rauchen als "Psychische und Verhaltensstörung durch [eine] psychotrope Substanz" klassifiziert, wenn drei von sechs Abhängigkeitssymptomen in den letzten 12 Monaten in Erscheinung getreten sind (Tabelle 21 im Anhang).

1.1.3. Optionen zur Raucherentwöhnung

1.1.3.1. Nicht-medikamentöse Raucherentwöhnung

Eine Raucherentwöhnung wird nicht zuletzt durch die beschriebene ggf. vorliegende Tabakabhängigkeit und durch Konditionierungsprozesse erschwert. In vielen Fällen scheitern Entwöhnungsversuche sogar mehrmals oder bleiben für immer erfolglos. Selbst in Patientengruppen, deren Krankheiten nachweislich stark vom Rauchen beeinflusst werden (Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, Schlaganfall, COPD), ist die Rauchen-Prävalenz auch nach Diagnose (unverändert) hoch (Herpertz et al., 2003; John et al., 2006; Shahab et al., 2006). Da ein selbstständig und ohne Hilfsmittel durchgeführter Raucherentwöhnungsversuch (so genannter „cold turkey“) nur selten (3-5 %; Hughes et al., 2004) dauerhaft erfolgreich ist, sind mittlerweile eine Reihe medikamentöser und nicht-medikamentöser Unterstützungsmöglichkeiten zur Raucherentwöhnung etabliert.

Zu den nicht-medikamentösen Optionen zur Raucherentwöhnung, die nach der aktuellen amerikanischen Leitlinie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit (Fiore et al., 2008) auch eine nachgewiesene Effektivität in Bezug auf die Erhöhung von Abstinenzraten aufweisen können, zählen z. B. Beratungsgespräche mit dem behandelnden Arzt. Der Patient wird über die Risiken des Rauchens aufgeklärt und zur Raucherentwöhnung motiviert, wobei die Wirksamkeit der Gespräche mit zunehmender Intensität und Dauer steigt. Neben der Einzelbetreuung erweist sich auch die Gruppenbetreuung als psychosoziale

Unterstützung zur Raucherentwöhnung sowie Verhaltenstherapie in verschiedenen Ansätzen als wirksam.

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit (DG-Sucht, 2004) beruft sich weitgehend auf die Vorgängerversion der aktuellen amerikanischen Leitlinie und deckt sich entsprechend in ihren Empfehlungen.

Die Kombination aus Beratung und medikamentöser Raucherentwöhnung wird zudem als effektiver angesehen als die jeweilige Behandlungsform alleine (Fiore et al., 2008).

1.1.3.2. Medikamentöse Raucherentwöhnung

1.1.3.2.1. Nicht-nikotinische medikamentöse Raucherentwöhnung

Die medikamentösen Behandlungen zielen darauf ab, die Entzugssymptomatik und das Rauchverlangen zu mildern, bzw. zu unterdrücken und haben entsprechend höhere Erfolgschancen auf eine dauerhafte Abstinenz. Hierzu stehen Präparate mit Nikotin als Wirkstoff (Nikotinersatztherapie, NET) oder nicht-nikotinische Arzneimittel zur Verfügung. Aktuell in Deutschland zugelassene nicht-nikotinische Präparate sind laut Roter Liste das Antidepressivum Bupropion und Vareniclin.

Bupropion wurde am 28. Juni 2000 unter dem Handelsnamen Zyban® (vertrieben durch GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG) zur Raucherentwöhnung „nikotinabhängiger Patienten in Verbindung mit unterstützenden motivierenden Maßnahmen“ in Europa zugelassen. Bupropion hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die Neuronen. Der Wirkmechanismus in Bezug auf die Raucherentwöhnung ist unbekannt, jedoch wird vermutet, dass diese Wirkung über noradrenerge und/oder dopaminerge Mechanismen verläuft. Als 150 mg Retardtablette sollte die Tagesmaximaldosis zwei Tabletten, also 300 mg, nicht überschreiten, während mindestens acht Stunden zwischen den Einnahmen liegen sollten. Die empfohlene Anwendungsdauer liegt bei sieben bis neun Wochen, Patienten unter 18 Jahren und Schwangere sind von der Anwendung ausgeschlossen. Die Anwendung von Bupropion führt sehr häufig zu Schlaflosigkeit. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind unter anderem Konzentrationsstörungen, Zittern, Kopfschmerzen oder auch Depression (Fachinformation Zyban®, Stand 2008). In einem Cochrane Review wird die Wirksamkeit von Bupropion gegenüber Placebo mit einem Odds Ratio (OR) von 1,94 angegeben (95 %-KI: [1,72; 2,19]) (Hughes et al., 2007), ähnlich der Metaanalyse im Rahmen der amerikanischen Leitlinie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit (Fiore et al., 2008) mit einem OR von 2.0 (95 %-KI: [1,8; 2,2]). Damit verdoppelt die Verwendung von Bupropion die Chancen auf eine erfolgreiche Raucherentwöhnung in einem Zeithorizont von sechs Monaten.

Vareniclin (vertrieben durch Pfizer Pharma GmbH) wird in Deutschland unter dem Handelsnamen Champix® geführt. Die europäische Zulassung wurde am 26. September 2006 zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen erteilt. Als partieller Agonist bindet Vareniclin an die nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren und wirkt dort wie Nikotin, jedoch auf wesentlich geringerem Niveau. Dadurch können Rauchverlangen und Entzugssymptome gelindert werden. Durch eine höhere rezeptorbezogene Affinität blockiert Vareniclin diese für Nikotin (antagonistische Wirkung), sodass beim Rauchen einer Zigarette der durch das Nikotin induzierte Belohnungseffekt ausbleibt (EMEA Produktinformation). Vareniclin ist als 0,5 mg in 1 mg Tablette erhältlich. Nach einer einwöchigen Titrationsphase (zunächst drei Tage lang 0,5 mg einmal täglich, dann vier Tage lang zweimal täglich 0,5 mg) wird empfohlen, bis zum Behandlungsende zweimal täglich 1 mg Vareniclin einzunehmen. Generell wird eine Einnahme-Dauer von 12 Wochen empfohlen (Verlängerung um weitere 12 Wochen u. U. möglich). Die Einnahme von Vareniclin ist sehr häufig mit Übelkeit, Schlaflosigkeit, abnormen Träumen und Kopfschmerzen verbunden. Häufig wurden auch Nebenwirkungen wie z.B. Erbrechen und Somnolenz beobachtet. Besondere Warnhinweise wurden nach Markteinführung veröffentlicht, da bei einigen Vareniclin einnehmenden Patienten über Depressionen, Suizidgedanken sowie suizidales Verhalten berichtet wurde. Insofern sollte Vareniclin sofort abgesetzt werden, wenn sich entsprechende Verhaltensmuster bemerkbar machen (Fachinformation Champix®). Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in einem aktuellen Cochrane Review aufgearbeitet (Cahill et al., 2008). Der gepoolte Schätzer, das Relative Risiko (RR), für die durchgängige mindestens sechsmonatige Rauchen-Abstinenz gegenüber Placebo liegt hier bei 2,33 (95 %-KI: [1,95; 2,80]). In der Metaanalyse von Fiore et al., 2008, liegt das OR bei 3,1 (95 %-KI: [2,5; 3,8]).

Sowohl Bupropion als auch Vareniclin sind verschreibungspflichtige medikamentöse nicht-nikotinische Optionen zur Raucherentwöhnung.

1.1.3.2.2. Nikotinersatztherapie

1.1.3.2.2.1. NET-Produkte im deutschen Handel

Unter die medikamentöse Therapie fällt auch die im Folgenden schwerpunktmäßig betrachtete NET mit einer breiten Palette an Darreichungsformen von transdermal (Pflaster) und oral (Sublingual- oder Lutschtablette, Kaugummi und Inhalator) bis nasal (Nasenspray). Der Nikotin-Inhalator und das -Nasenspray sind zum aktuellen Zeitpunkt nur über den internationalen Handel und mit ärztlicher Verordnung erhältlich. Alle anderen NET-Produkte – im Folgenden im Fokus der Untersuchung – sind in Deutschland frei verkäuflich, so genannte „over the counter“ (OTC-) Produkte (DG-Sucht, 2004).

Alle frei verkäuflichen Arzneimittel zur Raucherentwöhnung gelten als so genannte „Lifestyle-Präparate“ und sind nach § 34 Abs. 1 Satz 7 u. 8 SGB V von der Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen und müssen von den Patienten selbst übernommen werden. Nicht-medikamentöse Therapien wie z. B. verhaltenstherapeutische Kurse zur Raucherentwöhnung werden jedoch von einigen Krankenkassen im Kontext der Gesundheitsprävention zumindest teilweise erstattet.

1.1.3.2.2.2. Anwendung und Pharmakokinetik

Mittels NET wird die Raucherentwöhnung in zwei Stufen angestrebt. Zunächst soll das Rauchen selbst abrupt beendet werden, während das Nikotin als primärer Abhängigkeits-induzierender und Konsum-erhaltender Inhaltsstoff des Tabakrauchs auf alternative Weise zur Verfügung gestellt wird. In einer zweiten Stufe wird die Nikotinzufuhr graduell reduziert und schließlich vollständig abgestellt (Balfour et al., 1996). Die Aufgabe des Rauchens scheint jedoch den weit schwierigeren Teil darzustellen, da es sich einerseits, wie eingangs beschrieben, um eine Konditionierung, eine Gewohnheit handelt, andererseits durch das Rauchen relativ hohe Nikotinkonzentrationen schnell ins Gehirn gelangen.

Je nach Darreichungsform des NET-Präparates, wird das inhärente Nikotin durch die Haut (Pflaster) oder Mundschleimhaut (Kaugummi, Lutsch- oder Sublingualtablette) aufgenommen. Dies führt zu einem bis zu sechs Mal langsameren und eher graduellen Anstieg der Bioverfügbarkeit des Nikotins, während das Rauchen einer Zigarette bereits innerhalb von fünf Minuten in einer hohen venösen Nikotinkonzentration resultiert. Nachgewiesener Maßen ist die Schnelligkeit der Nikotinzufuhr eine wichtige Komponente des Abhängigkeitspotenzials (Fant et al., 1997). Insofern scheinen die Darreichungsform und die damit verbundene Geschwindigkeit der Nikotinverfügbarkeit ausschlaggebend für die individuelle Wirksamkeit eines NET-Produktes bei der Raucherentwöhnung.

Nikotinpflaster sind je nach Hersteller mit 7 bis 30 mg Nikotin erhältlich und werden für 16 bzw. 24 Stunden auf der Haut belassen. Während anfangs eine konstante höhere Dosis empfohlen wird, so sollte die Dosierung je nach Hersteller und Präparat nach sechs bis zwölf Wochen mit Pflastern niedrigeren Nikotingehalts ausgeschlichen werden, wobei eine maximale Anwendungsdauer nur teilweise in den Fachinformationen beschrieben wird. Die unkomplizierte Handhabung von Nikotinpflastern steht einer unflexiblen Titration nach individuellen Bedürfnissen gegenüber. Hinzu kommt, dass Pflaster das Nikotin langsamer als alle anderen NET-Produkte abgeben, so dass die maximale venöse Nikotinkonzentration (erst) nach vier bis neun Stunden erreicht wird (Balfour et al., 1996).

Lutsch- und Sublingualtabletten sind in 1 und 2 mg erhältlich, Nikotin-Kaugummis in 2 und 4 mg. Das Nikotin, das nicht zu 100 % der Dosierung absorbiert wird, wird dem Präparat entsprechend durch Kauen, Lutschen oder Belassen unter der Zunge (die Tablette löst sich innerhalb von ca. 30 Minuten komplett auf) frei gesetzt und über die Mundschleimhaut aufgenommen. Nach einmaligem Gebrauch eines Kaugummis wird die maximale Nikotinkonzentration bspw. nach ca. 30 Minuten beobachtet (Balfour et al., 1996). Auch Nikotin-Tabletten und Kaugummis sollen nach einer zunächst höheren Dosierung schrittweise in ihrer angewandten Anzahl reduziert werden, die maximal empfohlene Anwendungsdauer ist teilweise auf sechs Monate begrenzt (z. B. Nicorette Microtab und Kaugummi). Im Gegensatz zum Pflaster bedarf es bei Anwendung eines größeren individuellen Aufwands, jedoch kann die Dosierung den individuellen und spontanen Bedürfnissen nach dem Rauchen einer Zigarette („craving“) angepasst werden.

Basierend auf den beschriebenen Eigenschaften der NET-Präparate wird in der deutschen Leitlinie zur Tabakabhängigkeit (DG-Sucht, 2004) der Nikotin-Kaugummi bei geringer bis mittelstarker Abhängigkeit und mäßigem Tageszigarettenkonsum empfohlen, während das Nasenspray bspw. bei stark abhängigen Rauchern mit hohem Tageszigarettenkonsum indiziert ist. Entsprechend variieren auch Dosierung und Dauer der Anwendung individuell, sodass im Falle einer starken Abhängigkeit auch Kombinationstherapien aus verschiedenen NET-Produkten in Erwägung gezogen werden können.

1.1.3.2.2.3. Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen

Allen für die vorliegende Studie untersuchten Präparaten sind Schwangerschaft und Stillzeit als Kontraindikationen gemein. Auch Kinder und Nichtraucher gelten als Gegenanzeigen. In Abhängigkeit des Herstellers differieren die angegebenen Anwendungsbeschränkungen des jeweiligen Präparates. So sollte die NET u. a. bei Patienten mit Epilepsie, Diabetes mellitus, Leber- oder Niereninsuffizienz, kardio- und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, stabile Angina pectoris, schwere Herzrhythmusstörungen) nur nach sorgfältigem Abwägen eingesetzt werden. Bei Pflastern ist zudem auf chronisch generalisierte Hauterkrankungen und eine Pflasterallergie zu achten, bei bestimmten Kaugummis auf eine Fructoseintoleranz. Die Nebenwirkungen hängen von der Art des Produktes ab, werden jedoch als nicht schwerwiegend angesehen. Dazu zählen Hautirritationen nach dem Benutzen von Pflastern oder Irritationen der Mundhöhle nach Verwendung von Kaugummis oder Tabletten (Stead et al., 2008).

1.1.3.2.2.4. Effektivität und Kosteneffektivität der NET

Die Effektivität der NET wurde unter anderem aufgearbeitet in einem durch den britischen Nationalen Gesundheitsdienst (NHS) in Auftrag gegebenen Health Technology Assessment (HTA)-Bericht (Woolacott et al., 2002), einem aktualisierten systematischen Review der Cochrane Kollaboration (Silagy et al., 2004 bzw. Stead et al., 2008) und in einer für die amerikanische Leitlinie zur Behandlung von Tabakgebrauch und -abhängigkeit durchgeführten Metaanalyse (Fiore et al., 2008). Alle Referenzen weisen eine erhöhte Rauchen-Abstinenzrate mit Hilfe von NET (unabhängig von Produkt und Dosierung) gegenüber ohne NET bzw. Placebo aus. Woolacott et al. errechnen eine Abstinenzrate nach mindestens sechs Monaten von gerundet 17 % gegenüber ohne NET bzw. Placebo mit gerundet 10 %. Im aktualisierten Cochrane Review (Stead et al., 2008) wird ein Relatives Risiko von 1,58 (95 % Konfidenzintervall (KI): [1,50; 1,66]) für die Raucherentwöhnung mit NET gegenüber ohne NET bzw. Placebo bezogen auf eine 6-monatige Abstinenz angegeben. Eine Unterscheidung innerhalb des Kontrollarmes zwischen Placebo und einer Raucherentwöhnung ohne jede Form der NET, inklusive keiner Intervention, wird in dieser Metaanalyse nicht vorgenommen. Somit hat ein Patient unter Verwendung von NET eine 1,58 Mal höhere Wahrscheinlichkeit, das Rauchen über sechs Monate hinweg durchgängig aufzugeben als ein Patient ohne NET bzw. mit Placebo. Die Untersuchung der Effektivität einzelner NET-Produkte im Rahmen der amerikanischen Leitlinie (Fiore et al., 2008) ergibt ähnliche Werte wie die entsprechenden produktspezifischen Analysen bei Stead et al., 2008.

Innerhalb der genannten Referenzen wird zusätzlich zur Effektivität die Kosteneffektivität der NET in einer systematischen Literaturrecherche von Fiore et al., 2008, und Woolacott et al., 2002 aufgearbeitet, während Woolacott et al., 2002 darüber hinaus eine eigenständige entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt haben. Obwohl der aktuelle Cochrane-Review die ökonomische Fragestellung nicht thematisiert, wird auch hier gefolgert, dass die NET im Hinblick auf die starken positiven Gesundheitseffekte einer erfolgreichen Raucherentwöhnung eine „hoch“ kosteneffektive Behandlung darstellt (Stead et al., 2008). Das Ergebnis ist einstimmig und deckt sich zudem mit einer ersten überschlägigen, krankheitsübergreifenden Abschätzung der Kosteneffektivität der NET für das deutsche Gesundheitssystem (Wasem et al., 2008).

1.1.3.3. Alternativverfahren

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle auch alternative Verfahren zur Raucherentwöhnung Erwähnung finden. Hierunter fallen überlieferte Verfahren aus anderen Kulturkreisen (z. B. Akupunktur) ebenso wie homöopathische Prinzipien.

Wesentliche Wirkelemente dieser Behandlungsverfahren scheinen suggestive Effekte und individuelle Überzeugungen seitens des Patienten zu sein, so dass die Wirksamkeit der Akupunktur bspw. auf dem Niveau anderer Placebo-Behandlungen liegt. Für homöopathische Produkte liegen keine Wirksamkeitsnachweise vor (DG-Sucht, 2004).

1.2. Medizinischer Hintergrund COPD

1.2.1. Definition

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive lung disease, COPD) ist gekennzeichnet durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Corticosteroiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion. Sie geht oft einher mit einer chronischen Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem (Vogelmeier et al., 2006). Eine chronische Bronchitis wird dabei als Husten und Auswurf definiert, beides über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren vorliegend (WHO, 1961). Das Lungenemphysem bezeichnet die Destruktion des Lungenparenchyms mit Verlust der Trennwände zwischen den einzelnen Lungenbläschen und einer daraus resultierenden Vergrößerung des Luftraumes und Überblähung der Lunge (Vogelmeier et al., 2006). Es ist die Ursache für die progressive Verminderung des expiratorischen Atemflusses (Wilkens und Sybrecht, 2001).

Bislang ist nicht eindeutig geklärt, ob es sich bei der COPD um eine einzige oder mehrere Krankheiten handelt, entsprechend der Beeinflussung durch diverse Komponenten und Äußerung in verschiedenen Symptomen (Groneberg et al., 2006).

1.2.2. Pathogenese

COPD bezeichnet eine multifaktorielle Erkrankung, unter anderem auch genetische Assoziationen. Verschiedene Komponenten scheinen sich bei der Pathogenese der COPD wechselseitig zu bedingen. Hierunter fallen Entzündungsprozesse, programmierter Zelltod (Apoptose), Proteasen und oxidativer Stress (Verschiebung des Gleichgewichts von Oxidantien und Antioxidantien hin zu ersteren). Durch die Inhalation von toxischen Gasen und Partikeln kommt es zu einem Einstrom verschiedener Arten von Entzündungszellen (Makrophagen, Neutrophile, CD8-positive T-Lymphozyten und B-Zellen) in die Atemwege. Dies führt zu einer chronischen Entzündung. Daraus resultiert eine gesteigerte proteolytische Aktivität, die eine Destruktion des Lungenparenchyms hervorrufen kann. Oxidativer Stress ist dabei eine Stoffwechsellage, die als Folge eines Ungleichgewichts zwischen reaktiven Oxidantien und antioxidativen

Verteidigungsmechanismen auftritt und zur Dysfunktion von Zellen und/oder zum Zelltod führen kann. Eine gesteigerte Apoptose von Strukturzellen der Lunge kann schließlich zur Destruktion des Lungengewebes und damit zur Entstehung eines Emphysems beitragen (Vogelmeier et al., 2006).

1.2.3. Klinisches Erscheinungsbild und Komorbiditäten

Eine COPD geht mit einer Bandbreite an pathologischen Veränderungen einher. Aus klinischer Sicht ergibt sich hieraus eine Kombination aus mehreren Symptomen wie chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch (Groneberg et al., 2006).

Bei Patienten mit schwerer COPD kann beispielsweise eine deutliche Verminderung der Vitalkapazität (die Menge Luft, die nach maximal tiefer Ausatmung bei langsamer, maximal tiefer Einatmung aufgenommen werden kann) nachgewiesen werden. Das Ausatemungs-Volumen ist zudem stark gegenüber der Norm reduziert und kann selbst unter Anstrengung nicht über den Wert unter Ruheatmung gesteigert werden (Wilkins und Sybrecht, 2001). Es kommt zu einer Zunahme des Lungenvolumens und einer exzessiven Belastung der inspiratorischen Muskulatur bei gleichzeitiger Minderung ihrer Funktionsfähigkeit und Belastbarkeit.

Der Verlauf der Erkrankung ist zudem durch Episoden akuter Verschlechterung gekennzeichnet, erkennbar an einer Zunahme von Atemnot, Husten, Auswurf, Obstruktion oder thorakaler Beklemmung, die eine Anpassung der Behandlung erforderlich macht. Diese Episoden werden Exazerbationen genannt und sind wahrscheinlich auf bakterielle oder virale Infektionen oder aber auf Partikel aus der Umwelt zurückzuführen (Rabe et al., 2007).

Eine COPD-Erkrankung bringt zudem eine Reihe von Komorbiditäten mit sich. Hierunter fallen u. a. weitere Atemwegserkrankungen (z. B. Atemwegsinfektionen, Pneumonie), kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall) sowie bösartige Neubildungen (z. B. Bronchialkarzinom) und psychische Erkrankungen (vor allem Depression) (Viegi et al., 2007).

1.2.4. Diagnose und Behandlung

Der natürliche Verlauf der COPD-Erkrankung ist charakterisiert durch eine progrediente Verringerung der Lungenfunktion. Bei gesunden Personen erreicht die Lungenfunktion ihr Maximum im Alter von 20-25 Jahren, danach nimmt sie mit dem Alter langsam ab (Anto et

al., 2001). Die Verringerung der Lungenfunktion ist bei COPD-Patienten im Regelfall beschleunigt und dient damit als wichtige Kenngröße zur Einteilung in Schweregrade.

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme der COPD, die vier aktuell weltweit verwendeten sind die der American Thoracic Society (ATS), der British Thoracic Society (BTS), European Respiratory Society (ERS) und letztlich der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in der neuesten Überarbeitung von 2006 (Rabe et al., 2007). Die Einteilung in drei, bzw. vier Schweregrade basiert bei allen Klassifikationssystemen auf der Lungenfunktionsanalyse (Spirometrie). Hier werden vor allem zwei Kenngrößen der Obstruktion herangezogen, das forcierte Einsekunden-Expirationsvolumen (FEV_1) in Prozent vom Sollwert und die inspiratorische Vitalkapazität (VK), bzw. das Verhältnis aus beiden (FEV_1/VK).

Der FEV_1 -Wert wird bestimmt, indem die Menge an Luft gemessen wird, die nach maximal tiefer Einatmung innerhalb von einer Sekunde unter Anstrengung ausgeatmet wird. Die Vitalkapazität bezeichnet dahingegen wie erwähnt die Menge an Luft, die bei langsamer maximal tiefer Einatmung aufgenommen werden kann, nachdem maximal tief ausgeatmet wurde.

Die Messung der Kenngrößen findet nach Gabe eines Bronchodilatators (post-Bronchodilatator) statt.

Für die Beurteilung der Kosteneffektivität der NET bei COPD-Patienten innerhalb der vorliegenden Arbeit wird die in Deutschland empfohlene Einteilung nach GOLD (Rabe et al., 2007) zugrunde gelegt (Tabelle 1). Wie erwähnt, wird danach eine Einteilung der Erkrankung in vier Schweregrade vorgenommen. In einer Vorgänger-Version aus dem Jahr 2004 (Fabbri et al., 2004) war zusätzlich eine „Risikogruppe“ als Schweregrad 0 definiert, gekennzeichnet durch normale Spirometrie-Ergebnisse mit chronischen Symptomen (Husten und Auswurf). Allerdings zählt diese Kategorie in der neuesten Fassung von 2006 nicht mehr zu den Schweregraden, da nur unzureichende Evidenz dafür besteht, dass Individuen von der „Risikogruppe“ auch notwendiger Weise zu Schweregrad I progredieren. Im Rahmen der Erhöhung eines Bewusstseins gegenüber einer (möglichen) COPD-Erkrankung sollten jedoch so definierte „Risiko-Patienten“ explizit auf zugrunde liegende Ursachen untersucht werden (Rabe et al., 2007).

Tabelle 1: Im Modell verwendete COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD (Rabe et al., 2007)

Schweregrad	Kennziffern
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none">• $FEV_1 \geq 80\%$ Soll• $FEV_1/VK < 70\%$
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none">• $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll• $FEV_1/VK < 70\%$
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none">• $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll• $FEV_1/VK < 70\%$
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none">• $FEV_1 < 30\%$ Soll oder $FEV_1 < 50\%$ Soll mit chronischer respiratorischer Insuffizienz• $FEV_1/VK < 70\%$

FEV_1 : forciertes Einsekunden-Expirationsvolumen; VK: Vitalkapazität

Die für die Behandlung der COPD (ICD-10-GM Code 2008: J44) wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Weitere Differenzialdiagnosen sind die chronische Herzinsuffizienz und die Bronchiektasie. Die Behandlung der COPD richtet sich nach der oben genannten Schweregrad-Klassifikation von GOLD (Rabe et al., 2007). Unabhängig vom vorliegenden Schweregrad wird immer auf die Vermeidung von Risikofaktoren und die Durchführung von präventiven Maßnahmen wie Schutzimpfungen hingewiesen. Die Schweregrad-spezifische Behandlung reicht von bei Bedarf eingesetzten rasch wirksamen inhalativen Bronchodilatoren zur Akutbehandlung in Schweregrad I über die Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren und Rehabilitationsmaßnahmen (ab Schweregrad II) sowie inhalative Corticosteroide (ab Schweregrad III) bis hin zur Langzeitsauerstofftherapie und chirurgischen Maßnahmen, die in Schweregrad IV indiziert sein können (Nationale Versorgungsleitlinie, 2008a).

1.2.5. Risikofaktoren

1.2.5.1. COPD und Rauchen

Eine Reihe von Risikofaktoren scheint die Entwicklung einer COPD zu begünstigen, in erster Linie verursacht jedoch Tabakrauch die mit der Atemwegsobstruktion assoziierten abnormen Entzündungsreaktionen der Lunge (Rabe et al., 2007).

(Aktives) Tabakrauchen ist somit mit einem RR von 13 der wesentliche Risikofaktor für die COPD (Doll et al., 2004). Die Prävalenz respiratorischer Symptome und Lungenfunktionsabnormalitäten ist bei Rauchern höher als bei Nicht-Rauchern. Bis zu 50 % aller älteren Raucher entwickeln eine COPD (Lundback et al., 2003; Lokke et al.,

2006). Es konnte zudem eine höhere jährliche Verringerung des FEV₁-Wertes mitsamt einer höheren COPD-Mortalitätsrate als bei Nicht-Rauchern nachgewiesen werden (US Surgeon General, 1984). Je nach Hintergrundbelastung durch die Umwelt wird 80-90 % der COPD-Morbidität durch das Tabakrauchen verursacht (Parrott et al., 1998). Das Risiko, eine COPD zu entwickeln, ist dabei abhängig vom kumulativen Zigarettenkonsum (Shahab et al., 2006; de Marco et al., 2004), den so genannten „Packungsjahren“ (pack years, Anzahl der pro Tag konsumierten Päckchen gerauchter Zigaretten multipliziert mit den Jahren, in welchen geraucht wurde).

Dem Tabakrauchen wird somit als am leichtesten vermeidbarer Risikofaktor in Industrieländern die größte Bedeutung beigemessen. Die Raucherentwöhnung wird als die effektivste und kosteneffektivste Maßnahme zur Prävention einer COPD bzw. innerhalb des Managements der Erkrankung und ihrer Progression angesehen (Rabe et al., 2007). In der Deutschen Leitlinie zur Tabakentwöhnung bei COPD-Patienten wird die Raucherentwöhnung in einem integrativen Ansatz aus medikamentöser Therapie mit psychosozialer Unterstützung empfohlen (Andreas et al., 2008).

1.2.5.2. Weitere Risikofaktoren

Neben dem Tabakrauch stellen andere inhalative Partikel und Gase (z. B. chemische Stoffe und Stäube, Innenraum- oder Umwelt-Luftverschmutzung) weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD dar.

Die zunehmende Forschung auf dem Gebiet der COPD hat zur Erkenntnis einer Interaktion zwischen Umweltfaktoren einerseits und genetischen Dispositionen andererseits geführt. Zu konsistenten Ergebnissen kamen Studien, die unter genetischen Risikofaktoren den seltenen vererblichen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel untersuchten (Blanco et al., 2006). Bei rauchenden Trägern der homozygoten Erbanlage wird regelhaft eine schwere COPD mit Lungenemphysem beobachtet (Falk and Briscoe, 1970).

Des Weiteren scheinen sich schwerwiegende Atemwegsinfektionen in der Kindheit negativ auf die Lungenfunktion und positiv auf respiratorische Symptome im Erwachsenenalter auszuwirken (Shaheen et al., 1994), um nur einige Beispiele zu nennen.

1.2.6. Epidemiologie

Die COPD wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn die Symptome vom Patienten entsprechend stärker und als schwerwiegender wahrgenommen werden.

Man geht davon aus, dass generell eine Erstdiagnose der COPD bei Personen im Alter von 40 bis 50 Jahren stattfindet, die über mehrere Jahrzehnte hinweg geraucht haben (Anto et al., 2001). In der Nationalen Versorgungsleitlinie wird ein durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose in der sechsten Lebensdekade angegeben (Nationale Versorgungsleitlinie, 2008a).

In einem systematischen Review wurde die weltweite Prävalenz der COPD aufgearbeitet (Halbert et al., 2006). Die gepoolte Prävalenz aus 37 eingeschlossenen weltweit durchgeführten Studien wurde mit 7,6 % berechnet – unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnosemethode durch Spirometrie, Patientenberichte, ärztliche oder physische bzw. Röntgendiagnose. Ein deutlicher Anstieg war innerhalb der Gruppe der über 65jährigen zu verzeichnen (14,2 %). Das aus 26 Schätzern gepoolte Ergebnis begründet rein auf spirometrischen Untersuchungen ergab eine Prävalenz der COPD von 9,2 %. Die hier herangezogenen Studien wiesen eine starke Heterogenität in Bezug auf die diagnostischen Definitions- und Klassifikationsweisen auf. Diagnosen aus Patientenberichten scheinen die Prävalenz zu unterschätzen, während Daten auf Basis spirometrischer Untersuchungen validere Schätzer zu liefern scheinen. Zudem erschwert die Problematik der unterschiedlichen zugrunde gelegten Klassifikationssysteme (siehe ATS, BTS, ERS und GOLD) eine eindeutige Vergleichbarkeit der Daten.

Um diesen Mangel an (landesspezifisch) einheitlich erhobenen Prävalenzdaten zu beheben, wurde die internationale Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Studie durchgeführt (Buist et al., 2007). In zwölf Ländern, hierunter auch Deutschland und Österreich, wurden in standardisierter Form die Prävalenz und assoziierte Risikofaktoren der COPD erhoben. Herangezogen wurden Personen aus einer repräsentativen Zufallsstichprobe, über 40 Jahre alt, deren post-Bronchodilatator-Lungenfunktionswerte gemessen wurden. Eine Einteilung in die Schweregrade I-IV fand gemäß der oben beschriebenen GOLD-Klassifikation statt (Buist et al., 2005).

Deutsche Daten aus dieser Studie wurden bisher nur als Poster auf einer Tagung veröffentlicht. Hier wird die Prävalenz der COPD ab Stadium I mit 13,2 % angegeben. Auch hier konnte ein deutlicher Anstieg der (stadienunabhängigen) Prävalenz in höheren Altersgruppen gezeigt werden (Geldmacher et al., 2008). Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz der COPD I-IV nach österreichischen BOLD-Daten mit 26,1 % bei Erwachsenen über 40 Jahren höher als in Deutschland. Die COPD-Stadien II-IV liegen bei 10,7 % dieser Stichprobe vor (Firlei et al., 2007).

Insgesamt leiden etwa 8-13 % der erwachsenen Bevölkerung in Europa und Nordamerika an einer COPD. Die Prävalenz nimmt im höheren Alter stark zu (Buist et al., 2005).

1.2.7. Sozioökonomische Gesichtspunkte

Die COPD ist weltweit die fünfthäufigste Todesursache mit stark steigender Tendenz. Für 2020 wird sie laut eines Prognosemodells zur erwarteten krankheitsspezifischen Mortalität als Folge des demographischen Wandels und der Prävalenz des inhalativen Tabakkonsums an die dritte Stelle rücken (Murray and Lopez, 1997).

Eine erhöhte Morbidität sowie Komorbidität und Mortalität geht mit entsprechend erhöhten direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem einher. Eine in Deutschland durchgeführte Erhebung der direkten medizinischen Kosten aus Sicht einer Krankenkasse (Freytag et al., 2007) ergibt durchschnittliche Kosten eines COPD-Patienten im Jahr 2003 von 863 Euro, die ambulante Behandlung mit eingerechnet. Die Arzneimittelkosten zusammen mit den Kosten durch stationäre Behandlungen stellen mit knapp 70 % den Hauptanteil der Kosten. Eine Stratifizierung nach GOLD-Stadien (inklusive Risikogruppe) zeigt einen starken Anstieg der Kosten mit dem Schweregrad der Erkrankung: Durchschnittlichen 199 Euro in Schweregrad I (inkl. Risikogruppe) stehen 849 Euro in Schweregrad II, bzw. 1.636 Euro in Schweregrad III und 5.425 Euro in Schweregrad IV gegenüber.

Im Zuge des Gesundheitsfonds werden bei den Krankenkassen im Rahmen des morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleichs („Morbi-RSA“) schwerwiegende und kostenintensive chronische Krankheiten ihrer Versicherten besonders berücksichtigt. COPD/Emphysem (Morbiditätsgruppe HMG 119) ist eine der 80 ausgewählten Krankheiten, die mit monatlichen inkrementellen Kosten der GKV zusätzliche Zuwendungen aus dem Gesundheitsfonds erwirken. Die Versorgung eines durchschnittlichen COPD-Patienten (über alle Stadien hinweg) resultiert damit in einem monatlichen Morbiditätszuschlag für die Kassen von knapp 91 Euro (Bundesversicherungsamt, 2008).

Aufgrund der Unterschiede internationaler Gesundheitssysteme ist ein Vergleich aus entsprechenden Ländern und Studien nur schwer möglich, wie ein systematischer Review zum Thema unterstreicht (Nowak et al., 2005). Dennoch liefern die Daten einen Überblick über das Ausmaß der sozioökonomischen Folgen der Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass auch im internationalen Vergleich Hospitalisierung und Arzneimittelversorgung den Hauptanteil der Kosten bestreiten.

Konkret belaufen sich die Ergebnisse des Confronting COPS Survey 2003 auf direkte jährliche medizinische Kosten pro COPD-Patient in Höhe von 530 Euro in Frankreich (Piperno et al., 2003) und 3.238 Euro in Spanien (Izquierdo et al., 2003). Deutsche Kostendaten liegen damit mit den beschriebenen 863 Euro zwischen den beiden Ländern.

Über die ökonomischen Folgen hinaus muss erwähnt werden, dass eine COPD-Erkrankung zudem zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität (Seemungal et al., 1998) des Betroffenen (und seiner Angehörigen) führt. Gewohnten Aktivitäten, insbesondere mit Freunden und Verwandten, kann je nach Schweregrad nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr nachgegangen werden. Auf diese Weise besteht die Gefahr, in soziale Isolation zu geraten und eine Depression zu entwickeln (Nationale Versorgungsleitlinie, 2008a).

1.3. Hintergrund gesundheitsökonomische Evaluation

1.3.1. § 12 Abs. 1 SGB V

Die Knappheit der Ressourcen erfordert eine Begrenzung der Ausgaben im Gesundheitswesen und damit Verfahren zur effizienten Mittelallokation. Die Krankenkassen als Träger der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), mit einem Anteil von ca. 90 % Hauptversicherer der deutschen Bevölkerung, finanzieren sich hauptsächlich aus ihren einkommensabhängigen Beiträgen und sind somit mit einer begrenzten Summe an Ressourcen konfrontiert. Des Weiteren regelt § 12 Abs. 1 SGB V: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.“

Dieser Grundsatz lässt sich unter anderem so interpretieren, dass die Erstattung von Gesundheitsleistungen voraussetzt, dass ihre Effekte (medizinisch „ausreichend“, „zweckmäßig“ und „das Maß des Notwendigen nicht überschreiten[d]“) und Kosten in einem solchen Verhältnis zueinander stehen sollen, dass man sie als „wirtschaftlich“ bezeichnen kann.

1.3.2. Beispiele für gesundheitsökonomische Studientypen

Die gesundheitsökonomische Evaluation stellt eine vergleichende Analyse alternativer Handlungsmöglichkeiten in Bezug auf deren Kosten und Effekte dar (Drummond et al., 2005). Insofern müssen die anfallenden Kosten und Effekte von alternativen Interventionen identifiziert, gemessen, bewertet und verglichen werden. Je nachdem, wie

die Identifikation, Messung und vor allem Bewertung der Kosten und Effekte stattfindet, unterscheidet man verschiedene Arten der vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien, insbesondere Kosten-Nutzwert-Analysen (cost-utility analysis; CUA) und Kosteneffektivitäts-Analysen (KEA, englisch: cost-effectiveness analysis; CEA) (Drummond et al., 2005).

Im Rahmen einer Kosten-Nutzwert-Analyse werden die Kosten den in Nutzwerten (speziell: qualitätsadjustierten Lebensjahren (quality-adjusted life years, QALYs)) ausgedrückten Effekten gegenübergestellt. Nutzwerte sind dabei aggregierte Maßzahlen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in denen individuelle Präferenzen für verschiedene Gesundheitszustände auf einer kardinalen Skala abgebildet sind. Die Skala reicht dabei von 0 (Tod) bis 1 (vollständige Gesundheit).

Die Effekte, die innerhalb der Kosteneffektivitäts-Analyse den Kosten gegenübergestellt werden, sind der Fragestellung entsprechende medizinische Parameter wie z. B. vermiedener Krankheitsfall oder Cholesterinspiegel. Als Effektivitätsmaße dienen je nach Indikation und Fragestellung z. B. relevante Labor- oder Testwerte oder die Anzahl geretteter/gewonnener Lebensjahre (Drummond et al., 2005). Ein indikationsübergreifender Vergleich ist bei Heranziehen von spezifischen medizinischen Parametern als Effektmaß folglich nicht möglich. Setzt man dann die Kosten ins Verhältnis zu den Effekten, so erhält man eine Kosteneffektivitäts-Relation z. B. in der Einheit Kosten pro gewonnenem Lebensjahr.

Im folgenden Überblick der Theorie gesundheitsökonomischer Evaluationen wird der Fokus auf der Kosteneffektivitäts-Analyse liegen. Die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation (IKER) ist das Ergebnis der KEA. Die IKER kann mit Hilfe der entscheidungsanalytischen Modellierung (siehe Abschnitt B.3.5) als weiteres Instrument der gesundheitsökonomischen Evaluation berechnet werden.

1.3.3. Kosten

Kosten bezeichnen den mit Preisen bewerteten Ressourcenverbrauch, der durch eine präventive Maßnahme oder Intervention infolge einer Erkrankung und/oder Folgeerkrankung kurz- und langfristig anfällt (Oostenbrink et al., 2002). Im Zusammenhang mit gesundheitsökonomischen Evaluationen werden Kosten in drei verschiedene Kategorien, die Kostenarten, untergliedert: direkte medizinische, direkte nicht-medizinische und indirekte Kosten.

Direkte medizinische Kosten treten unmittelbar durch die medizinische Behandlung auf. Beispiele von direkten medizinischen Kosten sind Arzneimittel, ambulante oder stationäre Behandlungen. Direkte nicht-medizinische Kosten betreffen alle Ressourcen, die sich als Folge der Therapie oder Erkrankung ergeben, aber nicht unmittelbar die medizinische Versorgung. Als Beispiel dienen krankheitsbedingte Fahrtkosten oder Haushaltshilfen (von der Schulenburg et al., 2008). Indirekte Kosten bezeichnen den krankheits- und interventionsbedingten Produktionsausfall von Patienten (und ggf. Angehörigen). Der Produktivitätsverlust entsteht durch Arbeitsausfälle (Krankheitstage), Erwerbs- oder Berufsunfähigkeit (Frührente) und durch vorzeitigen Tod (Krauth et al., 2005).

1.3.4. Rahmenbedingungen

Vor Durchführung einer gesundheitsökonomischen Analyse sind zunächst die Fragestellung, und damit verbunden, die einzunehmende Perspektive und der Zeithorizont sowie der Präzisionsgrad der Analyse festzulegen.

Die Fragestellung muss auf die Definition der untersuchten Studienpopulation (**patients**), die zu untersuchende Intervention (**intervention**) sowie Vergleichsintervention (**comparison**) und die verwendeten Endpunkte (**outcome**) eingehen (PICO-Kriterien). Darüber hinaus sollte genannt werden, aus welcher Perspektive die Evaluation erfolgt und welcher Zeithorizont betrachtet wird.

Analog den Akteuren im Gesundheitswesen werden in der Literatur zur Theorie der gesundheitsökonomischen Evaluation meist vier Perspektiven als praxisrelevant beschrieben: die der Kostenträger (gesetzliche oder private Krankenversicherung, Gesundheitssystem), der Leistungserbringer, der Patienten und letztlich die gesamtgesellschaftliche Perspektive (Antes et al., 2007). Der entsprechende Zeithorizont ist so zu wählen, dass alle bzgl. der Fragestellung relevanten anfallenden Kosten und Effekte betrachtet werden können.

Im Folgenden wird lediglich die Kostenträger-Perspektive genauer betrachtet, da diese Basis der Modellanalysen ist. Grund für die alleinige Einnahme dieser Perspektive ist die eingeschränkte Datenlage, auf die an anderer Stelle eingegangen wird (2.1).

Bei Zugrundelegung der Kostenträger-Perspektive müssen generell alle Kosten berücksichtigt werden, für die entsprechende Kostenträger im deutschen Gesundheitssystem aufkommen. Die hauptsächlichen Kostenträger sind die gesetzliche und private Krankenversicherung (GKV/PKV), aber auch Renten- und Unfallversicherungen sind hierunter zu subsumieren. Die Ausgaben des spezifischen

Kostenträgers können deshalb stationäre und ambulante ärztlichen Leistungen, Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, Rehabilitation, Fahrtkosten und Krankengeld umfassen. Im Falle einer GKV-Perspektive gilt zu beachten, dass entsprechende Rabatte und die Patientenzuzahlungen berücksichtigt werden (Krauth et al., 2005).

Neben der Perspektive muss der Grad an Präzision festgelegt werden, der vor allem bei der Erhebung der Kosten von Bedeutung ist. Der Präzisionsgrad ist abhängig von der zugrunde liegenden Fragestellung, darüber hinaus aber auch von der Datenverfügbarkeit und dem vorgesehenen Zeitaufwand.

Prinzipiell unterscheidet man hier zwischen Micro costing und Gross costing. Beim Gross costing handelt es sich um einen Top-down Ansatz, Grundlage sind hier aggregierte Daten, die auf die zu untersuchende Einheit (z. B. den einzelnen Patienten) bezogen werden. Im Gegensatz hierzu bezeichnet das Micro costing die Identifikation, Messung und Bewertung einer jeden einzelnen Leistung, die erbracht wird. Ein Bottom-up Ansatz wird dann verfolgt, wenn disaggregierte Daten, z. B. auf individuellem Niveau, herangezogen werden, die dann auf eine gesamte Patientenschaft aggregiert werden können (Brouwer et al., 2001).

Alle hier umrissenen Rahmenbedingungen gelten analog für die Effektmaße. Entsprechend werden die Effekte auf Basis derselben Fragestellung über einen festgelegten Zeithorizont unter Beachtung der gegebenen Perspektive identifiziert. Eine Zugrundelegung eines lebenslangen Zeithorizonts erfordert demnach die Erhebung der je nach Fragestellung anfallenden Kosten unter Beachtung der bis zum Lebensende beim betrachteten Individuum anfallenden Effekte.

1.3.5. Umgang mit Unsicherheit

In der Praxis wird die Erhebung von Effekten und Kosten – sowohl bzgl. Mengen als auch Preisen – oft durch die Verfügbarkeit von Daten eingeschränkt, so dass mit Unsicherheiten behaftete Annahmen zugrunde gelegt werden müssen.

Diese Annahmen bzgl. der Parameter sind explizit zu formulieren, von Experten auf Plausibilität zu prüfen und in Sensitivitätsanalysen (SA) zu verändern (Siebert et al., 2003). Im Ergebnis der SA ist allgemein abzulesen, wie sensibel das Gesamtergebnis der Analyse auf eine Variation eines (univariate SA) oder mehrerer unsicherer Parameter gleichzeitig (multivariate SA) reagiert und damit, welcher Einfluss den einzelnen unsicheren Parametern zuzuschreiben ist. Werden die Parameter in festgelegten Werten variiert, so spricht man von deterministischen SA. Im Gegensatz hierzu wird innerhalb

einer probabilistischen SA den zu variierenden Parametern eine Wahrscheinlichkeitsverteilung zugrunde gelegt. Eine endlich oft wiederholte Zufallsziehung aus jeder einzelnen Parameterverteilung erlaubt dann die Generierung einer Verteilung des Ergebnisparameters (Drummond et al., 2006).

1.3.6. Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation

Im eingangs beschriebenen Rahmen der Entscheidungsfindung innerhalb der Erstattungspolitik kann eine Intervention entweder mit einer oder mehreren Standardinterventionen verglichen werden oder aber, sollte keine Vergleichsintervention bestehen, mit dem natürlichen Verlauf einer Erkrankung. Die Berechnung der zusätzlichen Kosten und Effekte findet dabei immer paarweise statt, indem alle miteinander zu vergleichenden Interventionen zunächst in aufsteigender Weise nach ihren Kosten sortiert werden und danach die Inkremente als Unterschied der vorherigen Intervention zur nachfolgenden gebildet werden. Dies passiert sowohl für die Kosten als auch die Effekte (Drummond et al., 2005). Es ergibt sich für jeden paarweise durchgeführten Vergleich eine inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation (IKER). Dieses Verhältnis kann von Entscheidungsträgern dazu verwendet werden zu beurteilen, ob der zusätzliche Effekt der Intervention die zusätzlichen Kosten rechtfertigt.

$$IKER=(K_I-K_A)/(E_I-E_A)$$

K_I : Kosten der Intervention

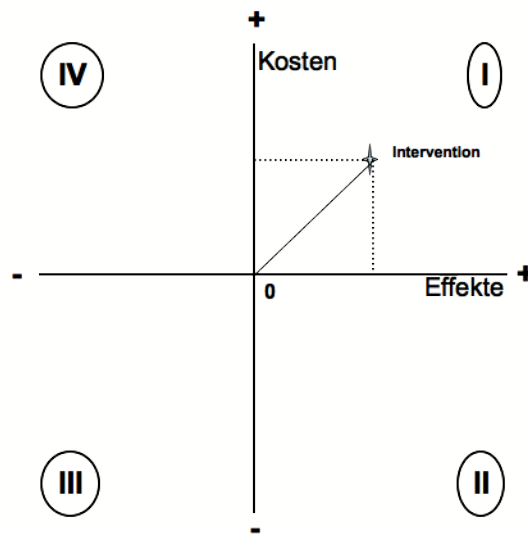
K_A : Kosten der Alternativintervention

E_I : Effekt Intervention

E_A : Effekt Alternativintervention

In einem Koordinatensystem mit vier Quadranten, in dem der Ursprung die Alternativintervention darstellt, kann die zu untersuchende Intervention mit ihren inkrementellen Kosten und Effekten eingetragen werden (Abbildung 2). Die Steigung der Verbindungslinie vom Ursprung zur Intervention entspricht dabei der IKER. Das Koordinatensystem stellt damit eine Kosteneffektivitäts-Ebene dar, auf der die verschiedenen Ergebnismöglichkeiten des Vergleichs zweier Interventionen graphisch dargestellt werden können.

Abbildung 2: Kosteneffektivitäts-Ebene; Quelle: eigene Darstellung



In Abbildung 2 liegt die zu untersuchende Intervention im ersten Quadranten und führt verglichen mit der Alternativintervention im Ursprung zu höheren Kosten, bringt aber auch höhere Effekte mit sich. Läge die zu untersuchende Intervention im vierten Quadranten, wäre sie von der im Ursprung angesiedelten Intervention „dominiert“, da sie gegenüber der Alternativintervention zusätzliche Kosten bei geringeren Effekten mit sich bringen würde. Als „dominant“ bezeichnet man eine Intervention, die verglichen mit der Alternativintervention kostengünstiger zusätzliche Effekte bewirkt und im zweiten Quadranten anzusiedeln ist.

1.3.7. Entscheidungsanalytische Modellierung

1.3.7.1. Ziel und Modelltypen

Ziel der gesundheitsökonomischen Evaluation ist es, über die effiziente Allokation von Ressourcen in der Gesundheitsversorgung zu informieren. So kann sie als Instrument zur Unterstützung von Entscheidungsprozessen dienen.

In Entscheidungsprozessen sollte jede relevante Information herangezogen werden. Klinische Studien stellen jedoch nicht immer alle notwendigen Daten zur Verfügung, die für eine ökonomische Evaluation benötigt werden. Entscheidungsanalytische Modellierung erlaubt eine Informationssynthese aus unterschiedlichen Quellen, indem verschiedene Parameter einer Krankheit, ihrer Behandlung und ihrer Konsequenzen in einem mathematischen Modell zusammengefasst werden. Sie erlaubt damit eine gesundheitsökonomische Evaluation über einen Zeitraum, der (weit) über denjenigen

einer klinischen Studie hinausgeht (Drummond et al., 2005). „Die Entscheidungsanalyse ist ein systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit.“ Alle möglichen Entscheidungen und Ereignisse werden hierbei mitsamt ihren Wahrscheinlichkeiten und ökonomischen Konsequenzen (quantitativ) systematisch und ausführlich (explizit) in Entscheidungsbäumen dargestellt (Siebert et al., 2002).

Die Datenanalyse findet sodann mit wahrscheinlichkeitsbasierten Verfahren statt. Mögliche Verfahren der Entscheidungsanalyse (EA) sind z. B. Entscheidungsbäume, Markov-Modelle oder die Discrete Event Simulation (DES).

Bei der Durchführung einer EA – unabhängig vom gewählten Verfahren – sind Rahmenbedingungen und Annahmen zu definieren, unter welchen das Ergebnis gelten soll. Hierunter zählen – wie eingangs ausführlich beschrieben – die Formulierung des Entscheidungsproblems, die Festlegung der Perspektive und des Zeithorizonts. Die verschiedenen zu untersuchenden Handlungsalternativen müssen identifiziert und im Ablauf ihrer klinischen Effekte und Konsequenzen spezifiziert werden.

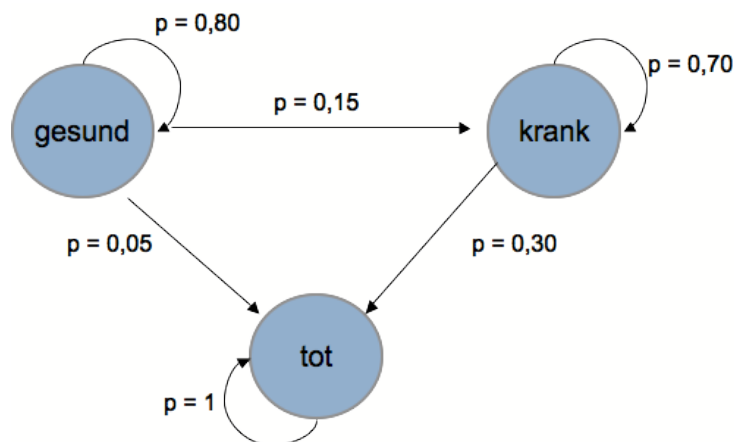
Die Wahl des heranzuziehenden Modelltyps zur EA ist abhängig von der Fragestellung und der Komplexität des Entscheidungsproblems.

Entscheidungsbäume stellen dabei das einfachste und am weitesten verbreitete mögliche EA-Verfahren dar. Sie kommen vor allem bei einfacheren Entscheidungsproblemen und in Situationen zum Einsatz, in denen alle relevanten Ereignisse innerhalb eines kurzen Zeithorizonts eintreten. Markov-Modelle haben gegenüber Entscheidungsbäumen den Vorteil, dass sie zeitveränderliche Risiken und das mehrmalige Eintreten von Ereignissen übersichtlicher abbilden können. Sie werden außerdem der Modellierung mittels Entscheidungsbaum vorgezogen, wenn der Zeitpunkt des Eintretens eines bestimmten Ereignisses eine Rolle spielt (Sonnenberg and Beck, 1993). Im Rahmen medizinischer Fragestellungen eignen sich Markov-Modelle besonders zur Abbildung der Progredienz chronischer Erkrankungen (Briggs et al., 1998). DES-Modelle werden vor allem dann herangezogen, wenn eine Interaktion zwischen Individuen im Modell abgebildet werden soll. DES-Modelle arbeiten auf einem individuellen Niveau und können spezifische Eigenschaften wie die individuelle medizinische Vergangenheit einzelner Individuen im Modell abbilden. Allerdings fehlen oft die hierzu benötigten spezifischen Daten. Spezielle Software und Programmierkenntnisse sind eine weitere die Anwendung ggf. erschwerende Voraussetzungen (Barton et al., 2004).

1.3.7.2. Markov-Modell-Systematik

Ein Markov-Modell besteht aus verschiedenen von einander getrennten, erschöpfenden, klinisch und ökonomisch relevanten Gesundheitszuständen, die den Krankheitsfortschritt wiedergeben. Zunächst müssen also alle (zur Beantwortung der Fragestellung) relevanten Gesundheitszustände festgelegt werden. Ein Patient durchläuft diese in festgelegten Zeitintervallen (Zyklen) über einen zuvor definierten Zeithorizont.

Abbildung 3: Vereinfachte Grundstruktur eines Markov-Modells (Blasendiagramm); Quelle: eigene Darstellung



Der Übergang von einem Gesundheitszustand in den nächsten, bzw. das Verbleiben im selben (in Abbildung 3 durch vom jeweiligen Gesundheitszustand ausgehende Pfeile dargestellt), wird durch Übertrittswahrscheinlichkeiten determiniert, die ausschließlich vom Gesundheitszustand des aktuellen Zyklus abhängen. Dies wird als Gedächtnislosigkeit des Modells oder auch „Markov-Annahme“ bezeichnet. Die Übertrittswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell können über die Zeit konstant (so genannte Markov-Ketten) oder zeitabhängig und somit veränderbar sein (Sonnenberg and Beck, 1993). Die einzelnen Übertrittswahrscheinlichkeiten, die von einem Gesundheitszustand ausgehen, müssen in der Summe 1 ergeben.

Den einzelnen Zuständen können Nutzwerte, z. B. Lebensqualitätindizes und Kosten zugeordnet werden. Kosten können zudem an den Übergängen zwischen Gesundheitszuständen anfallen und werden dann auch „transition costs“ genannt (Sonnenberg and Beck, 1993).

Innerhalb der Analyse des Markov-Modells wird für jede Handlungsalternative der mit den Wahrscheinlichkeiten gewichtete Mittelwert der diskontierten Ergebnisparameter (z. B. Kosten und Effekte aus der Kosteneffektivitäts-Analyse) berechnet. Durch Diskontierung werden die zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallenden Ergebnisparameter gleichnamig gemacht, so dass am Ende diejenige Handlungsalternative mit dem höchsten Erwartungswert ausgewählt wird.

1.4. Forschungsfrage

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, wie die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation der Raucherentwöhnung mit einer NET im Vergleich zu einer Raucherentwöhnung ohne NET bei Patienten mit COPD hinsichtlich gewonnener Lebensjahre zu beurteilen ist. Dabei wird die Perspektive der GKV als Kostenträger eingenommen.

2 Material und Methoden

2.1. Rahmenbedingungen

2.1.1. Perspektive

Etablierte nationale und internationale Leitlinien empfehlen bei der Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen die Einnahme einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive sowie der Perspektive der GKV (AG Reha-Ökonomie, 1999; Antes et al., 2007; Drummond et al., 2005; Gold et al., 1996; von der Schulenburg et al., 2008).

Die gesamtgesellschaftliche Perspektive unterscheidet sich von der GKV-Perspektive vor allem durch die zusätzliche Betrachtung von indirekten Kosten und der nicht von der GKV übernommenen Rehabilitationskosten, Pflegeversicherungskosten sowie der Gesamtheit der von den Patienten getragenen Kosten. Darüber hinaus finden in der gesamtgesellschaftlichen Perspektive die für Patienten der PKV anfallenden Kosten Beachtung. Umfangreiche Literaturrecherchen in Datenbanken und dem Internet zeigen, dass die Datenlage der Abbildung der aufgezählten Kostenkomponenten nicht oder zumindest nicht in valider Weise gerecht werden kann (s. Erläuterung indirekte Kosten). Zudem werden die direkten medizinischen Kosten zur Diagnose bzw. Behandlung der COPD ebenfalls nur aus Perspektive der GKV berichtet. Eine valide Umrechnung der berichteten GKV-Kosten in eine gesamtgesellschaftliche Perspektive lässt die Datenlage nicht zu.

Im Folgenden wird im Detail erläutert, weshalb die Erfassung der modelladäquaten indirekten Kosten mit der vorhandenen Datenlage nicht durchführbar ist.

Indirekte Kosten bezeichnen – wie eingangs beschrieben – den krankheits- und interventionsbedingten Produktionsausfall von Patienten (und ggf. Angehörigen). Hierzu zählen die durch Krankheit bedingten Fehltage am Arbeitsplatz (Arbeitsunfähigkeit, AU), die Erwerbsunfähigkeit und der vorzeitige Tod (Krauth et al., 2005). Durch vorzeitigen Tod verursachte indirekte Kosten werden im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet, da das Zielkriterium des entscheidungsanalytischen Modells gewonnene Lebensjahre durch die NET sind. Ein vorzeitiger Tod würde mit einer Bewertung als indirekte Kosten dann doppelt erfasst, sowohl auf der Kostenseite als auch auf der Effektseite durch eine verkürzte Lebenserwartung (IQWiG Technischer Anhang Kostenbestimmung, 2008).

Im Folgenden zu bewerten wären entsprechend die COPD-spezifischen Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) pro Modellzyklus (Jahr) und Patient sowie die

Erwerbsunfähigkeit. Analog zur Erhebung der direkten medizinischen Kosten kann – wie eingangs beschrieben – bei der Erhebung indirekter Kosten zwischen den grundsätzlichen Vorgehensweisen des Top-down oder Bottom-up Ansatzes unterschieden werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf aussagekräftige Sekundärdaten zurückgegriffen.

Zur Bewertung der indirekten Kosten infolge einer COPD-Erkrankung im Modell müssten die AU-Tage pro Jahr und Patient in Abhängigkeit vom Alter und dem COPD-Schweregrad vorliegen. Für die Erwerbsunfähigkeit gilt dies analog. Innerhalb einer systematischen Literaturrecherche konnten keine relevanten deutschen Studien zu indirekten Kosten der COPD unter Berücksichtigung von Schweregraden ausfindig gemacht werden. Die Handsuche nach aggregierten Daten zur Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit hingegen führte zur Krankheitsartenstatistik der AOK. Hier werden die Arbeitsunfähigkeitsfälle der Pflichtmitglieder, d. h. in erster Linie der Beschäftigten, die Krankenhausfälle und die medizinischen Rehabilitationsfälle aller Versicherten (AOK-Mitglieder und ihre Familienangehörigen) ausgewertet. Grundlage für die Krankheitsartenstatistik 2006 ist der ICD-Schlüssel, 10. Revision (COPD: J44).

Die AU infolge einer COPD-Erkrankung im Jahr 2006 wird in der Krankheitsartenstatistik als AU-Fälle und -Tage je 10.000 Pflichtmitglieder (ohne Rentner) für das gesamte Bundesgebiet nach Männern und Frauen angegeben. Da die absolute Anzahl von COPD-Patienten in der AOK unbekannt ist, können die berichteten 25,91 AU-Fälle pro 10.000 Pflichtmitglieder nicht auf eine Gesamtzahl von COPD-Patienten übertragen werden. Unklar wäre zudem, wie sich diese Fälle auf die einzelnen Patienten verteilen. Beispielsweise können sich zehn Fälle pro Jahr dabei auf zehn Patienten, aber auch auf einen einzelnen beziehen. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die Verteilung der AU-Fälle und -Tage abhängig vom Alter und COPD-Schweregrad jedes Patienten ist. Auch hierzu existieren keine Daten, die eine Umrechnung der groben Ziffern der AOK Krankheitsartenstatistik möglich machten.

Analog zu den modelladäquaten indirekten Kosten stellt sich die Problematik bzgl. Daten zur Erwerbsunfähigkeit und Rehabilitationsleistungen dar. Aus diesem Grund wird der vorliegenden Arbeit eine (eingeschränkte) GKV-Perspektive zugrunde gelegt.

2.2. Literaturrecherchen

2.2.1. Allgemeine Vorgehensweise

Dieser Arbeit liegen umfassende systematische Literaturrecherchen sowie Handsuchen im Internet zugrunde. Die Literaturrecherchen haben einerseits die Aufarbeitung des medizinischen Hintergrundes zur Tabakabhängigkeit und COPD (inklusive Erarbeitung der Modellstruktur) zum Ziel, andererseits die entsprechenden Daten zur Bestückung des Modells (siehe unten) sowie zur externen Validierung der Ergebnisse in der Diskussion. Folgende Datenbanken werden innerhalb der systematischen Recherche durchsucht:

- MEDLINE
- Datenbanken des Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- EMBASE
- Cochrane Library

Die Datenbank zu Health Technology Assessments des DAHTA@DIMIDI wird nicht separat durchsucht, da die dort gelisteten Publikationen auch in den Datenbanken des CRD enthalten sind.

Die Recherche erfolgt über eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR-Operatoren sowie in Kombination mit den entsprechenden MeSH-Terms der jeweiligen Datenbank.

Die systematische Recherche nach Literatur in Datenbanken wird durch diverse Handsuchen ergänzt. Unter anderem werden hierbei Internetseiten von nationalen und internationalen Leitlinienanbietern, die Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des DKFZ durchsucht.

2.2.2. Erhebung der Kosten der COPD

Im Folgenden wird – beispielhaft für alle durchgeführten Literaturrecherchen – die konkrete Ausgestaltung der systematischen Literaturrecherche und Handsuche nach direkten und indirekten Kosten der Diagnose bzw. Behandlung der COPD beschrieben.

Innerhalb der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken werden mittels vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien nur Publikationen berücksichtigt, welche 1. die Indikation COPD beinhalten und 2. in englischer oder deutscher Sprache verfasst sind. Außerdem müssen 3. entweder die direkten oder indirekten Kosten der COPD aufgeführt

sein. Da Kostendaten länderspezifisch sind, werden 4. nur Studien mit dem Schlagwort „German*“ als relevant angesehen.

Ergänzt wird die systematische Literaturrecherche durch eine Handsuche nach direkten und indirekten Kosten zu COPD in den Referenzen von Studien und im Internet.

Eine entsprechende Recherche zu zusätzlich in Deutschland anfallenden Kosten verursacht durch Rauchen und Folgeerkrankungen schließt sich an.

Die so ermittelten Literaturstellen werden in das Literaturverarbeitungsprogramm EndNote Version 10.0 importiert. Anschließend werden die identifizierten Publikationen anhand ihrer Titel und Abstracts auf Relevanz untersucht. Entsprechende Veröffentlichungen werden in der Volltextversion bestellt und in einer Zweitselektion auf ihre Verwendbarkeit hin geprüft. Wichtig für die Anwendbarkeit der Daten im Modell ist die stadienspezifische Präsentation der Kostendaten nach GOLD (Rabe et al., 2007). Nach Überprüfung der Methodik der Kostenerhebung werden relevante Daten extrahiert und auf das Jahr 2008 inflationiert.

2.3. *Entwicklung des entscheidungsanalytischen Modells*

2.3.1. Definition der Studienpopulation

Im Folgenden wird die Vorgehensweise zur Entwicklung des entscheidungsanalytischen Modells beschrieben, das die langfristige Krankheitsentwicklung von COPD-Patienten unter Berücksichtigung des Einflusses von Rauchen simulieren soll.

Die entscheidungsanalytische Modellierung wird anhand einer Kohorte von an COPD erkrankten Rauchern im Alter ab 45 Jahren durchgeführt. Die Festlegung des Alters der Patienten bei Modelleintritt beruht einerseits auf der Annahme, dass eine Erstdiagnose der COPD bei Personen im Alter von 40 bis 50 Jahren stattfindet, die über mehrere Jahrzehnte hinweg geraucht haben (Anto et al., 2001). Andererseits wird zur Abbildung der Effektivität der NET eine Studie herangezogen, die Patienten im Durchschnittsalter von ungefähr 48 Jahren untersucht hat (Anthonisen et al., 1994).

Die Geschlechterverteilung der Kohorte wird entsprechend der herangezogenen Studie zur Effektivität der NET mit 60 % Männern und 40 % Frauen festgelegt (Anthonisen et al., 1994). Die stark erhöhte Prävalenz von COPD unter Männern, von der früher ausgegangen wurde, lässt sich in neueren Untersuchungen nicht mehr bestätigen, was

auf eine Veränderung im geschlechtsspezifischen Rauchverhalten zurückzuführen sein kann (Nationale Versorgungsleitlinie, 2008a). Ein anderer möglicher Grund für die steigende Anzahl an weiblichen COPD-Patienten könnte sein, dass Frauen ein erhöhtes Risiko haben, an Rauchen-bedingten Lungenfunktionsstörungen zu erkranken. Allerdings ist bisher nicht geklärt, in welchem Ausmaß diese Beobachtungen auf biologische, physiologische oder soziologische Unterschiede zurückzuführen sind (Han et al., 2007).

Die aktuelle BOLD-Studie aus Deutschland zeigt ebenfalls noch ein erhöhtes Vorkommen der COPD in den GOLD-Stadien \geq I bei Männern gegenüber Frauen (Geldmacher et al., 2008). Eine geschlechtsspezifische Verteilung im Verhältnis 6:4 (männlich : weiblich) bildet damit also auch den aktuellen deutschen Krankenstand ab.

2.3.2. Vergleichsinterventionen

Die beiden folgenden Interventionen werden im entscheidungsanalytischen Modell miteinander verglichen:

1. Raucherentwöhnung mit NET
2. Raucherentwöhnung ohne NET

Somit wird die Effektivität der NET mit dem momentanen Versorgungsstand in Deutschland verglichen, der einer Raucherentwöhnung ohne NET und ohne zusätzliche Hilfsmittel entspricht.

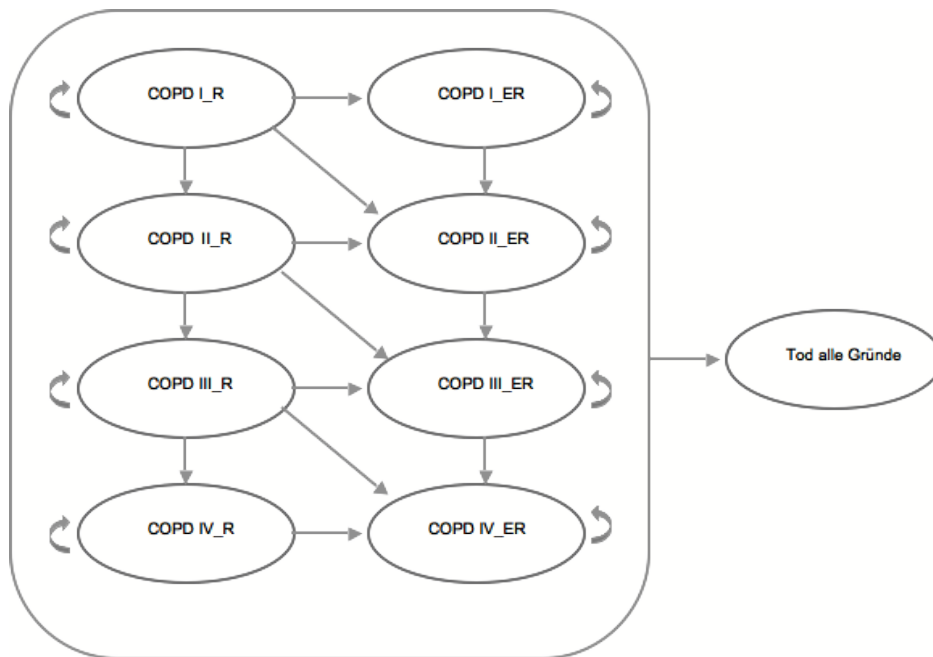
2.3.3. Modellstruktur

Der zugrunde gelegte Modelltyp ist ein Markov-Modell, das in der Modellierungssoftware TreeAge Pro Healthcare Version 2008 programmiert wird. Alle graphischen und zusätzlichen kalkulatorischen Auswertungen werden mit Microsoft® Excel® 2008 für Mac, Version 12.1.3 erstellt.

Ein Markov-Modell eignet sich, wie eingangs beschrieben, besonders zur Abbildung der Progredienz chronischer Erkrankungen (Briggs et al., 1998) wie einer COPD.

Zunächst werden alle relevanten Gesundheitszustände identifiziert. Da es sich um rauchende COPD-Patienten handelt, die einen Raucherentwöhnungsversuch mit NET bzw. ohne unternehmen, werden analog der Stadieneinteilung von GOLD (Rabe et al., 2007) vier krankheitsspezifische Zustände, COPD I-IV angelegt, jeweils für Raucher (R, Raucherentwöhnungsversuch nicht erfolgreich) und Ex-Raucher (ER, erfolgreicher Raucherentwöhnungsversuch).

Abbildung 4: Baumstruktur des Markov-Modells



Eine hypothetische Kohorte von Patienten mit COPD, die zudem Raucher sind, unternehmen einen Raucherentwöhnungsversuch entweder mit NET oder ohne. Je nachdem, ob der Raucherentwöhnungsversuch erfolgreich oder erfolglos war, starten die COPD-Patienten im Modell gemäß der festgelegten Ausgangsverteilung in dem jeweiligen Schweregrad der COPD.

Ab Simulationsbeginn durchlaufen die Patienten das Modell je nach Effektivität der Raucherentwöhnung als Ex-Raucher oder Raucher. Die COPD progrediert entsprechend dem zugrunde liegenden Risiko für Raucher bzw. Ex-Raucher, die Patienten innerhalb der Kohorte bleiben entweder in ihrem bisher belegten Gesundheitszustand oder wechseln zum nächst schlechteren (COPD I_R - COPD IV_R bzw. COPD I_{ER} - COPD IV_{ER}).

Ein Patient im Modell kann zudem aus jedem Gesundheitszustand heraus versterben. Dies geschieht entweder aus COPD-spezifischen Gründen oder aufgrund einer von der Erkrankung unabhängigen Hintergrundmortalität (siehe 2.3.8). Im Modell wird die erhöhte Sterblichkeit von COPD-Patienten als Relatives Risiko über die Hintergrundmortalität abgebildet (siehe 2.3.9). Insofern existiert ein gemeinsamer absorbierender Gesundheitszustand „Tod alle Gründe“, der damit sowohl die COPD-spezifische Mortalität als auch die Hintergrundmortalität umfasst.

2.3.4. Zykluslänge und half-cycle correction

Die Kohorte an COPD-Patienten wird im Modell über einen Zeithorizont von 55 Jahren, also bis zum Alter von hypothetischen 100 Jahren, untersucht. Dieser Zeithorizont wird in gleiche Zeitintervalle aufgeteilt, die Markov-Zyklen. Die Länge eines Markov-Zyklus repräsentiert dabei ein klinisch sinnvolles Zeitintervall. Bei einem lebenslangen Zeithorizont und relativ selten auftretenden krankheitsspezifischen Ereignissen, die beispielsweise einen Übergang zu einem anderen Gesundheitszustand erfordern, kann ein Jahr als Zykluslänge sinnvoll sein. Wöchentliche oder monatliche Zyklen können bei Betrachtung eines kürzeren Zeithorizonts und einer Erkrankung sinnvoll erscheinen, die ein häufigeres Auftreten von für den Gesundheitszustand relevanten Ereignissen bedingt. Über krankheitsspezifische Determinanten hinaus stellt auch die vorhandene Datenlage oft ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl der Zykluslänge dar (Sonnenberg and Beck, 1993).

Im vorliegenden Modell wird die Progredienz der COPD mit einer Zykluslänge von einem Jahr abgebildet. Innerhalb dieses Jahres progrediert die COPD je nach Raucherstatus, Alter und Geschlecht, so dass am Ende eines Zyklus entweder im selben Gesundheitszustand verblieben, in einen „kränkeren“ gewechselt oder aber verstorben werden kann. Ein Übergang zu einem anderen Gesundheitszustand kann in Markov-Modellen generell nur am Anfang oder am Ende, nicht jedoch wie in Realität kontinuierlich während eines Zyklus geschehen. Insofern kommt es zu Abweichungen (Überschätzung bzw. Unterschätzung) gegenüber der „realen“ Anzahl von Personen, die sich am Anfang bzw. Ende eines Zyklus noch im spezifischen Gesundheitszustand befindet. Um die kontinuierliche Natur des Zustandsübergangs besser reflektieren zu können, wird die Annahme gemacht, dass im Durchschnitt der Zustandsübergang in der Zyklusmitte auftritt. Aus diesem Grund programmiert man eine so genannte Halbzyklus-Korrektur (half-cycle correction) für den ersten und letzten Zyklus, die diese Abweichungen durch eine Verschiebung um einen halben Zyklus ausgleichen soll (Sonnenberg and Beck, 1993).

2.3.5. Ausgangsverteilung in COPD-Schweregrade

Die Studienpopulation wird zu Beginn der Computersimulation im entscheidungsanalytischen Modell auf vier verschiedene Krankheitsstadien der COPD, die Schweregrade, verteilt. Die Verteilung erfolgt entsprechend den Ergebnissen der BOLD-Studie (Geldmacher et al., 2008) nach der GOLD-Klassifikation (Rabe et al., 2007). In der genannten Posterpräsentation wird die Prävalenz der COPD in den Stadien III und IV zusammengefasst. Da das Modell eine Ausgangsverteilung in vier (einzelne)

Schweregrade vorsieht, wird das Verhältnis der Stadienverteilung III und IV aus einer schwedischen Studie auf die Daten der deutschen Studie übertragen. In dieser Studie werden die Daten zu spirometrischen Untersuchungen und Rauchgewohnheiten von über 22.000 Schweden mittleren Alters analysiert (im Mittel 46,4 Jahre bei Männern, bzw. 47,5 bei Frauen), die in einem Gesundheitsscreening zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Alkoholmissbrauch teilnahmen. Personen mit Komorbiditäten wie z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Krebs oder Diabetes zu Studienbeginn waren von der Analyse ausgeschlossen. Alle ausgewerteten Patienten nahmen zwischen 1974 und 1992 an der Studie teil und wurden bis Ende 2003 per Mortalitätsregister beobachtet. In folgender Tabelle wird deutlich, dass die schwedische stadienspezifische Prävalenz den deutschen BOLD-Daten ähnelt. Insofern lässt sich das Verhältnis der Prävalenz in COPD III zu COPD IV mit 78,5 % zu 21,5 % berechnen und entsprechend auf die Summe beider Stadien in Deutschland (6,06 %) übertragen. Es ergibt sich folgende Ausgangs-Stadienverteilung für das Modell (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgangsverteilung der Patienten in COPD-Stadien I bis IV nach GOLD (Rabe et al., 2007); Quelle: eigene Berechnung nach Geldmacher et al., 2008 und Ekberg-Aronsson et al., 2005

Schweregrad nach GOLD 2007	Prävalenz nach Ekberg-Aronsson (2005)	Prävalenz nach Geldmacher (2008) mit Annahme	Eigene Berechnung	Im Modell verwendete Daten
COPD I	53,01 %	56,06 %		0,5606
COPD II	39,51 %	37,88 %		0,3788
COPD III+IV	7,48 %	6,06 %		
COPD III	5,87 % (=78,5 % von COPD III+IV)	k.A.	6,06 %*78,5 % = 4,76 %	0,0476
COPD IV	1,61 % (=21,5 % von COPD III+IV)	k.A.	6,06 %*21,5 % = 1,30 %	0,0130

Die in Tabelle 2 angegebene Verteilung nach Geldmacher et al., 2008, (und Ekberg-Aronsson et al., 2005) bezieht sich auf eine Stichprobe von über 40-jährigen COPD-Patienten, ohne Angabe über deren Raucher-Prävalenz. Im vorliegenden Modell wird jedoch eine Kohorte von 45-jährigen Rauchern mit COPD untersucht. Insofern wird unter Verwendung der vorliegenden Daten aus der deutschen BOLD-Studie (Geldmacher et al.,

2008) angenommen, dass sich die Verteilung der über 40-jährigen COPD-Patienten nicht von einer Kohorte 45-jähriger an COPD erkrankter Raucher unterscheidet.

2.3.6. Effektivität der NET

Die Effektivität der NET bei COPD-Patienten wird im Rahmen eines Therapie-übergreifenden systematischen Cochrane-Reviews zur Raucherentwöhnung untersucht (van der Meer et al., 2001). Nur eine Studie aus dieser Übersichtsarbeit befasst sich mit der Effektivität der NET im Vergleich zu keiner Intervention (Anthonisen et al., 1994) und kann somit zur Untersuchung der vorliegenden Studienfrage herangezogen werden. Die anderen dort eingeschlossenen Studien vergleichen zwischen unterschiedlichen psychosozialen Interventionen oder aber verschiedenen Kombinationen aus psychosozialen und pharmakologischen Interventionen.

Die im Folgenden herangezogene Studie ist Teil der Lung Health Study (LHS), eine multizentrische randomisierte klinische Langzeitstudie, im Rahmen derer die Lungenfunktion von knapp 6.000 Rauchern zwischen 35 und 60 Jahren mit milder bis mäßiger Atemwegsobstruktion untersucht wurde. Hauptsächliche Ergebnisparameter der zunächst fünfjährigen Untersuchung sind der Effekt einer Raucherentwöhnung und täglichen Nutzung eines Bronchodilatators auf die jährliche Verringerung der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁, Morbidität und Mortalität (Anthonisen et al., 1994).

Das primäre Ziel der vorliegenden Teilpublikation aus der LHS (Anthonisen et al., 1994) ist die Untersuchung des Einflusses eines Programms zur Raucherentwöhnung in Kombination mit einem inhalativen Bronchodilatator auf die Verlangsamung der Lungenfunktionsverringerng (FEV₁-Wert in % vom Soll) bei rauchenden COPD-Patienten im Alter zwischen 35 und 65 Jahren. Die Bewertung der Effektivität der NET ist in dieser Studie kein primärer Endpunkt, kann aber – wie auch im Cochrane-Review (van der Meer et al., 2001) erfolgt – zur Abschätzung der Effektivität der NET bei COPD-Patienten herangezogen werden. In der Studie von Anthonisen et al., 1994, wird die NET in zwei Interventionsgruppen gegen eine dritte Gruppe, die Kontrollgruppe, verglichen. In den Interventionsgruppen wird NET in Verbindung mit Einzel- und Gruppenberatung und einem Bronchodilatator (Gruppe 1) bzw. einem Placebo anstelle des Bronchodilatators (Gruppe 2) untersucht. Die Kontrollgruppe bekommt keine Intervention, also weder eine Beratung noch eine NET. Die durchgängige Rauchen-Abstinenz nach einem Jahr liegt bei 34,7 % (Gruppe 1), bzw. 34,4 % (Gruppe 2) vs. 9,0 % jeweils in der Kontrollgruppe. Nach fünf Jahren ergibt sich eine Effektivität innerhalb der Interventionsgruppen von 21 %

(Gruppe 1) vs. 5 % in der Kontrollgruppe bzw. 21,8 % (Gruppe 2) vs. 5,2 % (Kontrollgruppe).

Im vorliegenden Projekt wird die NET ohne zusätzliche Einzel- oder Gruppenberatung untersucht. Das Heranziehen der Erfolgswahrscheinlichkeiten einer Raucherentwöhnung mit NET (Kaugummi) unter zusätzlicher Anwendung der Einzel- oder Gruppenberatung kann insofern als problematisch angesehen werden, da nicht klar ist, welchen Einfluss die Beratung auf das in dieser Studie erzielte Ergebnis hat. Die Beratung selbst besteht zunächst aus einem einführenden Gespräch mit dem untersuchenden Arzt bei Studienbeginn, der die Aufgabe des Rauchens dringend empfiehlt. Anschließend finden zwölf Gruppensitzungen in zehn Wochen statt, beginnend mit vier Sitzungen pro Woche zu Beginn, die anschließend reduziert werden. Personen, die aufgehört haben zu rauchen, werden in einem Programm weiterhin unterstützt, um einem Rückfall vorzubeugen. Zusätzlich können die Partner der Studienteilnehmer im selben Programm teilnehmen.

Aus einem Mangel an weiteren Studien zur Raucherentwöhnung bei COPD-Patienten wird die hier vorliegende Effektivität der NET (in Verbindung mit Beratung) aus der Interventions-Gruppe 1 zur Berechnung des Base case herangezogen.

Die im entscheidungsanalytischen Modell verwendeten Daten sowohl für eine Raucherentwöhnung mit NET als auch ohne NET entsprechen somit einer Effektivität unter Studienbedingungen und spiegeln nicht die Realität einer alltäglichen Anwendung der NET beziehungsweise der Erfolgsrate einer Raucherentwöhnung ohne NET wider. Um die Auswirkungen eines möglichen Fehlers durch Überschätzung der Effektivitäten in beiden Modellarmen abzuschätzen, werden beide Parameter in Sensitivitätsanalysen variiert (siehe 2.3.15) und die Ergebnisse kritisch diskutiert.

Es wird außerdem davon ausgegangen, dass noch keine Raucherentwöhnungsversuche mit NET oder ohne erfolgt sind.

2.3.7. Abschätzen der Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen den COPD-Schweregraden

Der Übergang von einem Schweregrad in den nächsten bzw. das Verbleiben im selben Schweregrad wird im Modell durch Übertrittswahrscheinlichkeiten abgebildet, in Abhängigkeit vom Raucherstatus, Geschlecht und zwei Altersgruppen (45-65 Jahre und über 65 Jahre). Die Progredienz der Erkrankung wird hierbei durch die jährliche Verringerung der Lungenfunktion gemessen in FEV₁-Werten in % vom Soll (im Folgenden

FEV₁-Werte genannt) abgebildet. Je nach COPD-Schweregrad nach GOLD (Rabe et al., 2007) wird der FEV₁-Mittelwert der jeweiligen Klasse (COPD I-IV) als Ausgangswert angenommen. Die Berechnung der FEV₁-Mittelwerte für jeden COPD-Schweregrad erfolgt unter Verwendung des FEV₁-Mittelwerts der Gesamtstudienpopulation in der Studie von Anthonisen et al., 1994 und unter Berücksichtigung der Verteilung der COPD-Patienten in den vier Schweregraden. Zur Ableitung der FEV₁-Mittelwerte wird die Annahme gemacht, dass der von Anthonisen et al., 1994, berichtete FEV₁-Mittelwert mit der dort angegebenen Standardabweichung (75,1 % ± 8,8) normalverteilt ist. Auf Basis dieser Verteilung werden 5.000 Zufallszahlen, FEV₁-Werte, generiert. Nach GOLD (Rabe et al., 2007) werden die so ermittelten 5.000 FEV₁-Werte entsprechend der FEV₁-Schwellenwerte 80 %, 50 % und 30 % für die vier Schweregrade gruppiert. Für jeden Schweregrad kann damit der FEV₁-Mittelwert berechnet werden. Folgende FEV₁-Mittelwerte ergeben sich bei diesem Vorgehen in COPD-Schweregraden I bis IV.

Tabelle 3: FEV₁-Mittelwerte der COPD-Stadien; Quelle: eigene Berechnungen.

Schweregrad nach GOLD 2007	FEV₁-Mittelwert
COPD I	85,5 %
COPD II	71,0 %
COPD III	47,1 %
(COPD IV	17,1 %)

Auf Basis dieser Ausgangswerte wird eine jährliche Verringerung der Lungenfunktion in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Raucherstatus berechnet. Die spezifischen Verringerungswerte stammen aus einem dynamischen Populationsmodell zur Abbildung der Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Progression sowie der Kosten der COPD in den Niederlanden von 2000-2025 (Hoogendoorn et al., 2005). Dieser Untersuchung liegen die Daten der LHS zugrunde. Mit einem Random Effects Modell wurden die Daten der LHS zur Verringerung der Lungenfunktion bei Rauchern und Ex-Rauchern reanalysiert (Scanlon et al., 2000). Die hieraus resultierenden alters- und geschlechtsspezifischen jährlichen FEV₁-Verringerungen in Abhängigkeit vom Raucherstatus werden der vorliegenden weiteren Berechnung der Übertrittswahrscheinlichkeiten zugrunde gelegt. Die Lungenfunktion verschlechtert sich jährlich um den beschriebenen spezifischen Wert, bis der Schwellenwert zum nächsten COPD-Schweregrad (FEV₁ % = 80 %, 50 % oder 30 %) überschritten wird. Es wird die Anzahl der Jahreszyklen (t) kalkuliert, die jeder

Patient entsprechend seines Alters, Geschlechts und Raucherstatus benötigt, bis er den folgenden Schweregrad erreicht hat. Die Übertrittswahrscheinlichkeit kann als $1/t$ berechnet werden (Spencer et al., 2005). Im Ergebnis resultieren jährliche Übertrittswahrscheinlichkeiten für alle COPD-Schweregrade in Abhängigkeit von zwei Altersgruppen, dem Geschlecht und Raucherstatus (Tabelle 4).

Tabelle 4: Jährliche alters- und Raucherstatus-spezifische Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen den Schweregraden

Raucher, 45-65	Übertrittswahrscheinlichkeit	Ex-Raucher, 45-65	Übertrittswahrscheinlichkeit
COPD I zu COPD II	0,117	COPD I zu COPD II	0,071
COPD II zu COPD III	0,035	COPD II zu COPD III	0,028
COPD III zu COPD IV	0,033	COPD III zu COPD IV	0,028
Raucher, ab 65		Ex-Raucher, ab 65	
COPD I zu COPD II	0,167	COPD I zu COPD II	0,111
COPD II zu COPD III	0,047	COPD II zu COPD III	0,039
COPD III zu COPD IV	0,045	COPD III zu COPD IV	0,039

2.3.8. Hintergrundmortalität

Im vorliegenden Markov-Modell können die Patienten einerseits aufgrund (der Schwere) ihrer Erkrankung versterben, andererseits besteht die Möglichkeit, aufgrund einer krankheitsunspezifischen, so genannten Hintergrundmortalität zu versterben. Entscheidungsanalytischen Modellen liegen in der Regel amtliche Sterbestatistiken als Hintergrundmortalität zugrunde. In Deutschland sind diese Statistiken nach Alter und Geschlecht stratifiziert beim statistischen Bundesamt erhältlich. Die amtlichen Mortalitätsraten sind indikationsunspezifisch und enthalten entsprechend eine relevante Anzahl an Sterbefällen durch Erkrankungen mit hoher Mortalitätsrate (wie z. B. COPD). Eine nicht-adjustierte Verwendung dieser Daten würde deshalb unter zusätzlicher Berücksichtigung der krankheitsspezifischen Mortalität zu einer Überschätzung der Gesamtmortalität führen. Auch Raucher haben bekannter Weise eine erhöhte Sterblichkeit, die im Modell konsequenter Weise Berücksichtigung finden muss. Hierbei handelt es sich um die so genannte Rauchen-attributable Mortalität. Insofern sollten für das Modell Sterberaten von Rauchern und Nichtrauchern vorliegen, die gleichzeitig COPD-Patienten sind.

John und Hanke, 2001, beschreiben beispielsweise ein Vorgehen zur Berechnung der Tabakrauch-attributablen Mortalität (TAM). Das Verfahren ist allerdings nicht auf die im Modell untersuchte Studienpopulation übertragbar, da hier auch COPD-Patienten berücksichtigt werden und es deshalb zu einer Überschätzung der Mortalität kommen würde.

Für das vorliegende entscheidungsanalytische Modell können jedoch die einjährigen Sterbewahrscheinlichkeiten für Raucher und Nicht-, bzw. Ex-Raucher als Hintergrundmortalität herangezogen werden, wie sie in der Publikation von Wasem et al. (2008) berichtet und in Tabelle 5 dargestellt sind. Das vorliegende Modell untersucht wie eingangs erwähnt einen Zeithorizont von 55 Jahreszyklen, theoretisch ist es also möglich, dass Patienten älter als 89 Jahre werden. Für diesen Fall wird eine ab dem Alter von 90 Jahren als konstant angesehene Sterbewahrscheinlichkeit durch Approximation der Verlaufskurve der vorherigen Werte abgeleitet. Die im Modell verwendeten Sterbewahrscheinlichkeiten ergeben sich durch Gewichtung der Sterbewahrscheinlichkeiten mit der für COPD angenommenen Geschlechtsverteilung männlich : weiblich 6:4 (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einjährige Sterbewahrscheinlichkeiten für Raucher und Ex-Raucher; Quelle: Wasem et al., 2008 und eigene Berechnungen

	Wasem et al., 2008				Im Modell verwendete Daten	
	Männer		Frauen		60 % Männer	
Altersgruppe (Jahre)	Raucher	Ex-Raucher	Raucher	Ex-Raucher	Raucher	Ex-Raucher
45-49	0,004905	0,003376	0,002777	0,001911	0,0041	0,0028
50-54	0,007804	0,005370	0,004337	0,002984	0,0064	0,0044
55-59	0,011945	0,008220	0,006635	0,004566	0,0098	0,0068
60-64	0,019422	0,013366	0,010149	0,006984	0,0157	0,0108
65-69	0,031527	0,021696	0,017017	0,011710	0,0257	0,0177
70-74	0,051921	0,035730	0,030703	0,021129	0,0434	0,0299
75-79	0,083639	0,057558	0,057746	0,039739	0,0733	0,0504
80-84	0,138549	0,095346	0,110891	0,076312	0,1275	0,0877
85-89	0,210756	0,145036	0,187856	0,129277	0,2016	0,1387
≥90					0,3380	0,2620

2.3.9. COPD-spezifische Mortalität

Die COPD-spezifische Mortalität wird in einer Studie von Ekberg-Aronsson et al., 2005, nach GOLD-Schweregraden untersucht, welche zusätzlich zur Berechnung der schweregradspezifischen Ausgangsverteilung in COPD III und IV herangezogen wird (siehe 2.3.5). In den COPD-Stadien I bis IV nach GOLD (Rabe et al., 2007) konnten insgesamt 3.356 Personen beobachtet und relative Mortalitäts-Risiken nach Geschlecht und Raucherstatus berechnet werden. Diese relativen Mortalitätsrisiken werden im vorliegenden Modell verwendet. Da in der schwedischen Studie (aufgrund der kleinen Fallzahl in diesen Gruppen) keine Todesfälle bei raucherentwöhnten Frauen in den COPD Schweregraden III und IV beobachtet wurden, konnten hier keine RR abgeleitet werden. Aus diesem Grund wird für das COPD-Modell angenommen, dass das RR von Frauen in der Gruppe der Ex-Raucher sich nicht von dem der rauchenden Frauen unterscheidet.

Tabelle 6: Schweregrad- und Rauchen-spezifisches Relatives Risiko zu versterben

Schweregrad	RR für Raucher	RR für Ex-Raucher
COPD I	1,378	0,572
COPD II	1,546	1,288
COPD III	3,496	3,496
COPD IV	6,246	5,658

Die vom Alter, Geschlecht und Raucherstatus abhängige Wahrscheinlichkeit, „aus allen Gründen“ zu sterben, wird auf Basis des jeweiligen Schweregrades, in dem sich der Patient zu diesem Zyklus befindet, berechnet. Die Wahrscheinlichkeit ergibt sich als spezifisches RR multipliziert mit der entsprechenden Hintergrundwahrscheinlichkeit zu versterben. Damit ergibt sich für Ex-Raucher in COPD I ein protektiver Effekt der Raucherentwöhnung ($RR < 1$). Auf der anderen Seite wird wegen des oben beschriebenen Mangels an Daten keine Senkung des Mortalitätsrisikos durch die Raucherentwöhnung in Schweregrad III und IV abgebildet (Variation innerhalb der Sensitivitätsanalysen). Dies entspricht einem konservativen Vorgehen in der Basisfallanalyse.

2.3.10. Berechnung der Therapiekosten einer NET

Die im Modell verwendeten Kosten der NET werden eigens erhoben. Hierzu werden die Empfehlungen aus den Fachinformationen zur Dosierung und Dauer der Therapie für

jedes Präparat mit den entsprechenden Preisen aus der Roten Liste® (Stand: Juni 2008) herangezogen.

Wie eingangs bereits erwähnt, variieren die Empfehlungen zur Dosierung und Therapiedauer aus den Fachinformationen mit den jeweiligen Präparaten. Zudem handelt es sich hierbei um Richtwerte, die keine eindeutige Bestimmung der Kosten einer NET zulassen. Herstellerangaben zufolge wird außerdem in Realität das empfohlene Therapieregime von den Patienten selten exakt eingehalten.

Die Versorgungsrealität lässt sich folglich an dieser Stelle nicht abbilden, weshalb basierend auf den Angaben der Roten Liste drei Anwendungsszenarien gebildet werden, die es erlauben, die mögliche Spannweite der Kosten einer NET abschätzen zu können:

- Best case: minimale Dosierung pro Tag und minimale Dauer der NET (Abschätzung der Untergrenze für die Kosten einer NET)
- Base case: mittlere Dosierung pro Tag und mittlere Dauer der NET (Abschätzung der mittleren Kosten einer NET)
- Worst case: maximale Dosierung pro Tag und maximale Dauer der NET (Abschätzung der Obergrenze für die Kosten einer NET)

Gemäß den Empfehlungen der Hersteller von Nikotinpflastern wird über einen bestimmten Zeitraum eine konstante Dosierung angesetzt. Der Grad der Nikotinabhängigkeit entscheidet darüber, ob sich an die Phase der konstanten Dosierung eine oder zwei Ausschleichphasen anschließen, in denen Pflaster mit verringerter Dosis, einem geringerem Nikotingehalt, verwendet werden.

Die Behandlung mit Nikotinkaugummis beinhaltet ebenfalls eine Phase der konstanten Dosierung, gefolgt von einer schrittweise durchgeführten Reduzierung der Nikotindosis, indem die verwendete Stückzahl pro Tag verringert wird. Die Höchstdauer der Therapie ist von den Herstellern angegeben, so dass bei der Kostenberechnung eine lineare Ausschleichung angenommen und berechnet werden kann.

Die schrittweise durchzuführende Abtitration, also Verringerung der Wirkstoffdosis wird nach Herstellerangaben vor allem in klinischen Studien durchgeführt. Es ist durchaus vorstellbar, dass einige Patienten die NET nach der Phase der konstanten Dosierung abschließen und auf die Ausschleichphase verzichten. Aus Perspektive der GKV würden sich die anfallenden Kosten ohne Ausschleichphase ggf. erheblich von den Kosten unterscheiden, die sich aus Befolgung der Empfehlungen in den Fachinformationen

ergeben. Auch das NICE geht in seiner Empfehlung zur Raucherentwöhnung (NICE, 2008) von einer deutlich kürzeren Therapiedauer aus. In der Regel wird eine Verschreibung der NET für zunächst zwei Wochen empfohlen. Sollte der Patient wirklich willens sein, das Rauchen aufzugeben, können weitere Verschreibungen erfolgen. Aus diesem Grund werden die Kosten für eine NET mit und ohne Ausschleichphase erhoben und im Rahmen von Sensitivitätsanalysen variiert.

Die Anzahl der verbrauchten Arzneimittelpackungen (Mengen) resultiert aus der Division der (theoretisch) verwendeten Stückzahl durch die in einer Packung enthaltene Anzahl an Pflastern, Kaugummis oder Tabletten. Bei Pflastern werden die unterschiedlichen Nikotindosierungen berücksichtigt. Auf eine Rundung auf ganze Packungen wird verzichtet, da es sowohl Patienten geben kann, die auf den Kauf der letzten Packung verzichten als auch solche, die eine Packung nicht vollständig aufbrauchen.

Die Rote Liste® liefert pro Packung den Apothekenabgabepreis inklusive Umsatzsteuer (Bruttoapothekenabgabepreis, BAP). Dieser Preis entspricht nicht dem Preis, der hypothetisch durch die GKV erstattet würde, da den Kassen „Preisnachlässe“ in Form eines Hersteller- und GKV-Apothekenrabatts gewährt werden. Diese Rabatte sind in der Arzneimittelpreisverordnung (AmPreisV) und dem SGB V in ihrer Höhe gesetzlich geregelt, wobei für die Präparate der NET die Regelungen für apotheken-, aber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel heranzuziehen sind. Die Zuzahlungen, die von den Patienten je Packungen entrichtet werden (maximal der BAP, mindestens 5, maximal 10 Euro, ansonsten 10 % des BAP) müssen zudem abgezogen werden, um den GKV-Preis zu berechnen.

Zunächst muss auf den Herstellerabgabepreis, Basis für den zu subtrahierenden Herstellerrabatt und gleichzeitig Ausgangspunkt aller Preisaufschläge bis hin zum BAP, rückgerechnet werden. Tabelle 7 gibt die einzelnen Kalkulationsschritte wieder, die ausgehend vom Preis der Roten Liste® durchgeführt werden, um den hypothetischen GKV-Preis je Präparat zu erhalten. Als Exempel dient das Präparat Nicorette®, 7 transdermale Pflaster (8,3 mg/16,6 mg/24,9 mg).

Tabelle 7: Berechnung des hypothetischen GKV-Preises je NET-Präparat am Beispiel von NICORETTE® transdermalen Pflastern (pro Packung 7 Stück zu 8,3 mg/16,6 mg/24,9 mg)

Kalkulationsschritt	Erläuterung	Betrag (Euro)
Bruttoapothekenabgabepreis (BAP)		24,11
- Umsatzsteuer	19% des NAP	-3,85
= Netto-Apothekenabgabepreis (NAP)		=20,26
- Apothekenzuschlag	gestaffelt gemäß AMPPreisV §3 Abs.3/4; hier 43 % des NAEK	-6,09
= Netto-Apothekeneinkaufspreis (NAEK)		=14,17
- Großhandelszuschlag	gestaffelt gemäß AMPPreisV §2 Abs.2/3, hier 7 % des Herstellerabgabepreis	-0,93
= Herstellerabgabepreis		=13,24
Bruttoapothekenabgabepreis (BAP)		24,11
- GKV Apothekenrabatt	5 % des BAP	-1,21
- Herstellerrabatt	6 % des Herstellerabgabepreises	-0,79
- Zuzahlung	10 %, min. 5 Euro, max. 10 Euro, nie mehr als BAP	-5,00
Preis für die GKV		=17,11

Der so berechnete hypothetische GKV-Preis wird mit der szenariospezifischen Anzahl an benötigten Packungen multipliziert. Über alle Darreichungsformen und Packungsgrößen hinweg werden für alle drei Szenarien die drei billigsten und die drei teuersten Präparate der NET ermittelt und jeweils der Mittelwert aus den sechs Preisen gebildet. Im Falle eines Bruttoapothekenabgabepreises von unter 5 Euro ermäßigt sich die Zuzahlung des Patienten gemäß § 61 SGB V auf den Preis des Präparates. Die GKV wird entsprechend mit 0 Euro belastet.

Die Ergebnisse der wie beschrieben erhobenen Kosten einer NET für die drei Szenarien (Best case, Base case und Worst case) werden in Tabelle 8 wieder gegeben, mit und ohne Berücksichtigung von Ausschleichphasen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Kostenerhebung für die Nikotinersatztherapie

	Best case (Euro)	Base case (Euro)	Worst case (Euro)
mit Berücksichtigung der Ausschleichphase	157	183	434
ohne Berücksichtigung der Ausschleichphase	110	122	288

Die Kosten einer NET werden sowohl in der Gruppe der Patienten mit erfolgreicher Raucherentwöhnung als auch bei nicht erfolgreicher Raucherentwöhnung in voller Höhe aufgeschlagen, da nicht bekannt ist, zu welchem Zeitpunkt ein Patient den Raucherentwöhnungsversuch abbricht.

2.3.11. Abschätzen der zusätzlichen Kosten durch Rauchen

Zur Abschätzung der zusätzlich durch das Rauchen und die Rauchen-assoziierten Erkrankungen (u. a. auch COPD) entstehenden Kosten wird eine Publikation von Wasem et al., 2008, herangezogen. Aus den pro Kopf und pro Jahr berichteten Kosten für Raucher und Nichtraucher wird eine Relation gebildet, die die Mehrkosten der Raucher über die Nichtraucher ausdrückt. Nach Gewichtung entsprechend der Geschlechtsverteilung im Modell (männlich : weiblich 6:4) entstehen altersspezifische Faktoren (f_{c_R}) (Tabelle 9). Ausgehend von den jährlichen Kosten für COPD-Patienten aus der Literatur wird für Raucher entsprechend mit den ermittelten Relationen (zwischen 1,48 und 1,56) eine Anpassung vorgenommen. Es gilt zu beachten, dass definitionsgemäß in diesen Mehrkostenrelationen auch die durch COPD entstandenen Mehrkosten mit begriffen sind. Insofern kommt es beim Aufschlag der Mehrkostenrelationen auf die herangezogenen Kosten pro COPD-Schweregrad zu einer Überschätzung der Kosten. Diesem Umstand wird in der Sensitivitätsanalyse Rechnung getragen, indem angenommen wird, dass keine Mehrkosten für Raucher entstehen ($f_{c_R} = 1$).

Tabelle 9: Zusätzliche durch das Rauchen verursachte Kosten; Quelle: Wasem et al., 2008 und eigene Berechnung

	Wasem et al., 2008						COPD-Modell
	Männer			Frauen			
Altersgruppe	R	NR	Verhältnis R/NR	R	NR	Verhältnis R/NR	Geschlechtsverhältnis 6:4
45-49	1.475	927	1,59	1.779	1.181	1,51	1,56
50-54	1.805	1.149	1,57	2.074	1.389	1,49	1,54
55-59	2.153	1.374	1,57	2.371	1.595	1,49	1,53
60-64	2.938	1.921	1,53	2.936	1.999	1,47	1,51
65-69	4.549	2.997	1,52	4.044	2.770	1,46	1,49
70-74	5.845	3.889	1,50	5.072	3.499	1,45	1,48
75-79	6.962	4.639	1,50	6.073	4.194	1,45	1,48
80-84	7.700	5.144	1,50	7.003	4.836	1,45	1,48
85-89	8.097	5.409	1,50	7.649	5.292	1,45	1,48
>90	8.303	5.558	1,49	7.673	5.302	1,45	1,48

R: Raucher; NR: Nicht-Raucher

2.3.12. Diskontierung

Das Vorgehen zur Diskontierung von Kosten und Effekten erfolgt in Anlehnung an die methodischen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Reha-Ökonomie (AG Reha-Ökonomie, 1999) und des IQWiG (IQWiG Methoden, 2008). Die Basis-Diskontrate beträgt hier 3 %, in Sensitivitätsanalysen wird sie variiert.

2.3.13. Inflationierung

Aus der Literatur stammende, nicht eigens erhobene Kostendaten werden, falls notwendig, auf das Basisjahr 2008 inflationiert. Hierzu wird entsprechend den Empfehlungen des IQWiG (IQWiG Technischer Anhang Kostenbestimmung, 2008) der Verbraucherpreisindex herangezogen, der die durchschnittliche Preisentwicklung aller Waren und Dienstleistungen misst. Das statistische Bundesamt gibt die Verbraucherpreisindizes jahres- und monatsweise aus (www.destatis.de).

2.3.14. Berechnung der Base case Analyse

Die Analyse des Basisfalls (Base case) umfasst die Berechnung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr für jeden Interventionsarm sowie die daraus ableitbare Strategie mit dem besseren Kosteneffektivitäts-Verhältnis. Der Base case wird dabei berechnet,

indem Basisdaten eingesetzt werden, die im Folgenden in Sensitivitätsanalysen variiert werden können. Folgende Tabelle (Tabelle 10) gibt alle ins Modell eingegangenen Basiswerte der einzelnen Parameter wieder.

Tabelle 10: Parameter der Base case Analyse

Variable	Beschreibung	Wert/Formel	Verwendete Quelle
Alter_initial	Alter zu Beginn der Computersimulation	45	entfällt
c_COPDI	Durchschnittliche Jahreskosten, COPD I	219 Euro	Inflationiert aus Freytag et al., 2007
c_COPDII	Durchschnittliche Jahreskosten, COPD II	933 Euro	Inflationiert aus Freytag et al., 2007
c_COPDIII	Durchschnittliche Jahreskosten, COPD III	1.797 Euro	Inflationiert aus Freytag et al., 2007
c_COPDIV	Durchschnittliche Jahreskosten, COPD IV	5.960 Euro	Inflationiert aus Freytag et al., 2007
c_NET_ausschleich	Kosten der NET, mit Ausschleichphase	183 Euro	Eigene Berechnung
d	Diskontrate	3 %	Krauth et al., 2005
f_sterben_COPDI_NR	Altersadjustiertes RR, als Ex-Raucher an COPD zu versterben, Stadium I	0,57	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDI_R	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Raucher an COPD zu versterben, Stadium I	1,38	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDII_NR	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Ex-Raucher an COPD zu versterben, Stadium II	1,29	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDII_R	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Raucher an COPD zu versterben, Stadium II	1,55	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDIII_NR	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Ex-Raucher an COPD zu versterben, Stadium III	3,50	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDIII_R	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Raucher an COPD zu versterben, Stadium III	3,50	Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_sterben_COPDIV_NR	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Raucher an	2,59	Ekberg-Aronsson et al., 2005

	COPD zu versterben, Stadium IV		
f_sterben_COPDIV_R	Altersadjustiertes relatives Risiko, als Raucher an COPD zu versterben, Stadium IV	6,25	Ekberg-Aronsson et al., 2005
p_initial_COPDI	Wahrscheinlichkeit, zu Modellbeginn in COPD I zu sein (Ausgangsverteilung)	0,56	Geldmacher et al., 2008
p_initial_COPDII	Wahrscheinlichkeit, zu Modellbeginn in COPD II zu sein (Ausgangsverteilung)	0,38	Geldmacher et al., 2008
p_initial_COPDIII	Wahrscheinlichkeit, zu Modellbeginn in COPD III zu sein (Ausgangsverteilung)	0,048	Eigene Berechnung aus Geldmacher et al., 2008, und Ekberg-Aronsson et al., 2005
p_initial_COPDIV	Wahrscheinlichkeit, zu Modellbeginn in COPD IV zu sein (Ausgangsverteilung)	0,013	Eigene Berechnung aus Geldmacher et al., 2008, und Ekberg-Aronsson et al., 2005
f_NET_erfolgreich	RR der Effektivität der NET auf Basis der Raucherentwöhnung ohne NET	3,85	Anthonisen et al., 1994
p_ohne NET_erfolgreich	Wahrscheinlichkeit, dass die Raucherentwöhnung ohne NET erfolgreich ist	0,09	Anthonisen et al., 1994
p_prog_COPDI_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher von COPD I nach COPD II zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung
p_prog_COPDI_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher von COPD I nach COPD II zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung
p_prog_COPDII_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher von COPD II nach COPD III zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung
p_prog_COPDII_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher von COPD II nach COPD III zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung
p_prog_COPDIII_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher von COPD III nach COPD IV zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung

p_prog_COPDIII_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher von COPD III nach COPD IV zu progredieren	Tabelle 4	Eigene Berechnung
p_sterben_COPDI_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD I	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDI_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD I	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDII_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD II	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDII_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD II	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDIII_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD III	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDIII_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD III	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDIV_NR	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Ex-Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD IV	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008
p_sterben_COPDIV_R	Altersabhängige Wahrscheinlichkeit, als Raucher aus allen Gründen zu sterben, COPD IV	Tabelle 5 und Tabelle 6	Eigene Berechnung aus Ekberg-Aronsson et al., 2005, und Wasem et al., 2008

2.3.15. Sensitivitätsanalysen

In Sensitivitätsanalysen (SA) wird der Einfluss auf die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation von Parametern untersucht, denen eine Unsicherheit zugrunde liegt. Für das vorliegende Modell werden deterministische Sensitivitätsanalysen durch zunächst jeweils einzelne Variation bestimmter Parameter durchgeführt, während alle anderen Parameter konstant in ihren ursprünglichen (Base case-) Werten gehalten werden (univariate SA). Korrelationen zwischen einzelnen Parametern können hier folglich nicht berücksichtigt werden.

In einem weiteren Schritt werden zwei Parameter simultan variiert und somit ihr gemeinsamer Einfluss auf das Ergebnis untersucht (bivariate SA). Bivariate SA sind vor allem dann indiziert, wenn das Ergebnis sensibel auf die Variation zweier Parameter in der univariaten Analyse reagiert hat.

Die Auswahl der Parameter für die univariate SA erfolgt auf Basis einer Einschätzung der höchsten Datenunsicherheit oder eines deutlichen Einflusses auf das Gesamtergebnis.

2.3.15.1. Variation der Diskontrate

Im vorliegenden Modell werden für die Diskontrate mit 0 %, 3 %, 5 %, 7 % und 10 % Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Reha-Ökonomie (AG Reha-Ökonomie, 1999) und des IQWiG (IQWiG Methoden, 2008) gefolgt.

2.3.15.2. Variation der Effektivität der NET

Wie bereits eingangs diskutiert, ist der Raucherentwöhnungsversuch ohne NET nur bei denjenigen wenigen Patienten erfolgreich, die aus spontanem Entschluss und ohne Intervention durch Dritte das Rauchen aufgeben. In der Literatur wird die Effektivität der NET allerdings meist gegen Placebo getestet. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass der Prozentsatz von erfolgreichen Raucherentwöhnungen ohne NET niedriger liegt als in den untersuchten Placebo-Gruppen (Hughes et al., 2004).

Zur Variation der Effektivität der Raucherentwöhnung unter Einsatz der NET und als Raucherentwöhnung ohne NET werden in der Sensitivitätsanalyse einerseits die Werte aus der indikationsunspezifischen Effektivitäts-Studienübersicht aus dem Cochrane Review von Stead et al., 2008, herangezogen (RR=1,58 für NET vs. keine Intervention mit 10 %) und andererseits die 5-Jahres-Effektivität (RR=4,0 für NET vs. keine Intervention mit 5 %) der Untersuchung von COPD-Patienten durch Anthonisen et al., 1994.

Der genannte indikationsunspezifische aktualisierte systematische Review der Cochrane Collaboration (Stead et al., 2008) untersucht die Effektivität der NET im Vergleich zu Placebo u. a. in Abhängigkeit von der Applikationsform, Dosierung und Behandlungsdauer mit NET. Die Bewertung erfolgt auf Basis von randomisierten Studien, die Abstinenzraten für mindestens sechs Monate berichten. Als Effektschätzer dient das RR, das sechs Monate nach einer Raucherentwöhnung mit NET bei 1,58 (95%-KI: [1,50;1,66]) liegt. Absolute bzw. relative Anzahlen von raucherentwöhnten Personen nach mindestens sechs Monaten werden bei Stead et al. nicht angegeben. Aus diesem Grund wird für die Vergleichsintervention eine Erfolgsrate von 10 % raucherentwöhnter Patienten im sechs-Monats-Follow-up verwendet (Silagy et al., 2004; Wasem et al., 2008; Woolacott et al., 2002).

2.3.15.3. Variation der Kosten der NET

Der Einfluss der im Modell angesetzten Kosten der NET auf das Gesamtergebnis wird entsprechend Tabelle 8 im Fall eines Best, Worst und Base case mit und ohne Berücksichtigung der Ausschleichphase getestet.

2.3.15.4. Variation der COPD- und Rauchen-spezifischen Kosten

Die jährlichen Kosten in den Gesundheitszuständen COPD I bis IV werden halbiert, um 50 % erhöht und verdoppelt. Zudem wird angenommen, dass keine Mehrkosten für Raucher anfallen.

2.3.15.5. Variation der COPD-spezifischen Mortalität

Die COPD-spezifische Mortalität für Ex-Raucher in Schweregrad III und IV basiert aufgrund fehlender Daten in der Base-case-Analyse gemäß der Geschlechterverteilung 6 : 4 zu 40 % auf den relativen Risiken für Frauen aus der Rauchergruppe. Diese Daten werden dahingehend variiert, dass das Verhältnis der relativen Risiken von Frauen zu Männern der Rauchergruppen in den Schweregraden III und IV auf die vorhandenen Risiken bei Männern der Ex-Rauchergruppe übertragen wird. So erhält man wiederum relative Risiken für Frauen in der Ex-Rauchergruppe, die mit den Werten der Männer entsprechend gewichtet werden. Dadurch resultiert keine Änderung für das RR, in COPD III als Ex-Raucher zu sterben. Das RR für COPD IV in der Ex-Rauchergruppe wird variiert.

2.3.15.6. Variation der Ausgangsverteilung in Schweregrade COPD

Die Ausgangsverteilung der Studienpopulation in die vier Schweregrade der COPD nach GOLD (Rabe et al., 2007) entspricht den einzigen deutschen Prävalenzdaten der aktuellen BOLD-Studie (Geldmacher et al., 2008). In der BOLD-Studie werden Raucher,

Ex- und Nicht-Raucher als eine Gruppe untersucht. Wird der Raucherstatus in der Verteilung auf die COPD-Schweregrade berücksichtigt, könnten sich Unterschiede ergeben. Eine reine Raucher-Population könnte z. B. schwerer krank sein, sich also zu größeren Anteilen auf höhere Schweregrade verteilen. Ein fiktives Szenario einer Ausgangsverteilung auf die Stadien I, II, III und IV im Verhältnis 4:4:1,5:0,5 wird in der Sensitivitätsanalyse im Hinblick auf den Einfluss auf die IKER untersucht. Nachfolgende Tabelle gibt alle in der univariaten SA untersuchten Parameter in ihren Werten an.

Tabelle 11: Variation von Parametern in univariaten Sensitivitätsanalysen

Parameter	Variation
Diskontrate	0 %, 5 %, 7 %, 10 %
Kosten der NET	mit Ausschleichphase: Best case: 157 Euro Worst case: 434 Euro ohne Ausschleichphase: Base case: 122 Euro Best case: 110 Euro Worst case: 288 Euro
Kosten der COPD, Stadium I	Faktor: $f_c_COPD_SA = 0,5/1,5/2$
Kosten der COPD, Stadium II	Faktor: $f_c_COPD_SA = 0,5/1,5/2$
Kosten der COPD, Stadium III	Faktor: $f_c_COPD_SA = 0,5/1,5/2$
Kosten der COPD, Stadium IV	Faktor: $f_c_COPD_SA = 0,5/1,5/2$
Effektivität der NET	$f_NET_erfolgreich = 1,58/4,0$
Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET	5 %, 10 %
COPD IV-spezifisches Mortalitätsrisiko für Ex-Raucher	$f_sterben_COPDIV_NR = 4,531$
Ausgangsverteilung in COPD-Stadien I-IV	$p_initial_COPDI = 0,4$ $p_initial_COPDII = 0,4$ $p_initial_COPDIII = 0,15$ $p_initial_COPDIV = 0,05$
Erhöhte Kosten für Raucher	$f_c_R = 1$

2.3.15.7. Vergleich der Raucherentwöhnung mit NET gegen keine Raucherentwöhnung

Die inkrementelle Kosteneffektivität der Raucherentwöhnung mit NET wird in einer weiteren Analyse gegen den natürlichen Krankheitsverlauf bei Rauchern verglichen.

3 Ergebnisse

3.1. *Kosten der COPD*

Aus der Suchstrategie nach Krankheitskosten zu COPD resultieren in den verschiedenen Datenbanken 227 Literaturstellen inklusive Duplikate. Hiervon entstammen drei Treffer aus der Datenbank CRD, 42 aus der MEDLINE, 104 aus EMBASE und 78 Treffer aus der Cochrane Library. Die detaillierten Ergebnisse zu den einzelnen Suchschritten können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

Die Erstselektion anhand von Ein- und Ausschlusskriterien ergibt, nach Löschung der Duplikate, vier als relevant erachtete Publikationen (Riecke et al., 1999; Tinkelman et al., 2005; Hausen et al., 1999; Nowak et al., 2004), welche als Volltext bestellt werden. Medizinische Artikel werden entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien für diese Recherche ausgeschlossen. Je nach Relevanz können sie jedoch der Vervollständigung der hier nicht detailliert dargestellten Recherche für den medizinischen Hintergrund dienen.

Die im Volltext gesichteten Studien werden auf ihre Relevanz bezüglich der vorliegenden Fragestellung – und damit Modellkompatibilität – überprüft. Demnach müssen alle vier Studien ausgeschlossen werden, da hier – um sich auf die wichtigsten Ausschlussgründe zu beschränken – die Kosten der COPD entweder nicht stadienspezifisch (Riecke, 1999; Tinkelman, 2005; Hausen, 1999), oder aber nicht nach der dem entscheidungsanalytischen Modell zugrunde gelegten aktuellen GOLD-Klassifikation (Rabe et al., 2007) erfasst werden (Nowak et al., 2004). In der zuletzt genannten Publikation von Nowak et al., 2004, erfolgt die Einteilung der COPD-Schweregrade nach Kriterien der ATS, 1995. Eine Übertragung der Daten auf die Klassifikation von GOLD (Rabe et al., 2007) ist nicht möglich.

Die Handsuche nach Kostendaten zur Behandlung der COPD resultiert in einem Poster von Freytag et al., 2007, das auf dem sechsten IHEA Weltkongress im Juli 2007 vorgestellt wurde. Eine Vollpublikation liegt derzeit nicht vor.

Ziel der Studie von Freytag et al. ist es, die stadienspezifischen direkten medizinischen Kosten der COPD für Deutschland aus der Perspektive der GKV abzuschätzen. Hierzu werden die Abrechnungsdaten des Jahres 2003 der Gmünder Ersatzkasse (GEK) mit ca. 1,5 Millionen Versicherten ausgewertet. COPD-Patienten über 45 Jahre werden anhand einer Kombination aus COPD-spezifischen Arznei- und Hilfsmittelverordnungen sowie Diagnosestellungen bei Krankenhaus- und Arbeitsunfähigkeitsfällen erfasst.

Alle identifizierten Patienten werden anschließend gemäß den älteren Leitlinien von GOLD (Fabbri, 2004) den definierten Schweregraden 0 bis IV zugeteilt. Die Zuordnung in die Schweregrade 0/I (Risikogruppe/leichtgradig), II (mittelgradig) und III (schwer) erfolgt auf Basis der Arzneimittelverordnungen. Für den Schweregrad IV (sehr schwer) ist zusätzlich die Verordnung einer Sauerstofftherapie notwendig. Problematisch ist die damals noch verwendete Risikogruppe als Schweregrad 0, die in der aktuellen Fassung der Einteilung und damit im Modell keinen Eingang mehr findet. Die vorliegenden Daten werden trotz eines Mangels an weiterführenden Daten zur Methodik der Zuweisung der Patienten in die Schweregrade der COPD sowie einer getrennten Ausweisung der durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Patient nach Risikogruppe (COPD 0) und Schweregrad I herangezogen. Es wird also die Annahme gemacht, dass sich die ausgewiesenen durchschnittlichen Jahreskosten in Schweregrad 0/I nicht von denen des Schweregrades I unterscheiden.

Die für die einzelnen Schweregrade erhobenen Kosten sowie die auf Juni 2008 inflationierten Kosten, die an entsprechender Stelle ins Modell einfließen, können nachfolgender Tabelle entnommen werden.

Tabelle 12: Durchschnittliche Jahreskosten nach Schweregraden

Schweregrad (GOLD)	durchschnittliche Kosten (Euro), 2003	durchschnittliche Kosten (Euro), Juni 2008
COPD 0/I	199	219
COPD II	849	933
COPD III	1.636	1.797
COPD IV	5.425	5.960

Quelle: eigene Berechnungen, basierend auf Freytag et al. (Freytag, 2007)

3.2. Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation

Die Berechnung der inkrementellen Kosteneffektivitäts-Relation (IKER) findet auf Basis der Parameter statt, die als Base case definiert wurden und in Tabelle 10 dargestellt sind. Dabei werden zunächst Berechnungen für die IKER auf Basis der Kosten der NET mit Berücksichtigung der Ausschleichphase angestellt.

Die Simulation anhand der in Tabelle 10 aufgelisteten Werte der einzelnen Modell-Parameter ergibt, dass die Strategie der Raucherentwöhnung mit NET die

Raucherentwöhnung ohne NET mit geringeren Kosten und einer höheren Effektivität dominiert. Während im Interventionsarm der NET 1.537 Euro pro gewonnenem Lebensjahr (gLJ) anfallen, so sind dies bei Raucherentwöhnung ohne NET ca. 184 Euro pro gewonnenem Lebensjahr mehr. Im Falle der Raucherentwöhnung mit NET werden 17,06 Lebensjahre gewonnen, bei einer Raucherentwöhnung ohne NET 16,45 (Tabelle 13).

Tabelle 13: Base case Analyse: Kosten, Effekte und Relationen der beiden Interventionsarme, diskontierte Werte

Strategie	Kosten (Euro)	Inkr. Kosten (Euro)	Effekte	Inkr. Effekte	Kosten/Effekte (Euro/gLJ)	IKER
Raucherentwöhnung mit NET	26.207		17,06		1.537	
Raucherentwöhnung ohne NET	28.302	2.095	16,45	-0,60	1.720	dominiert

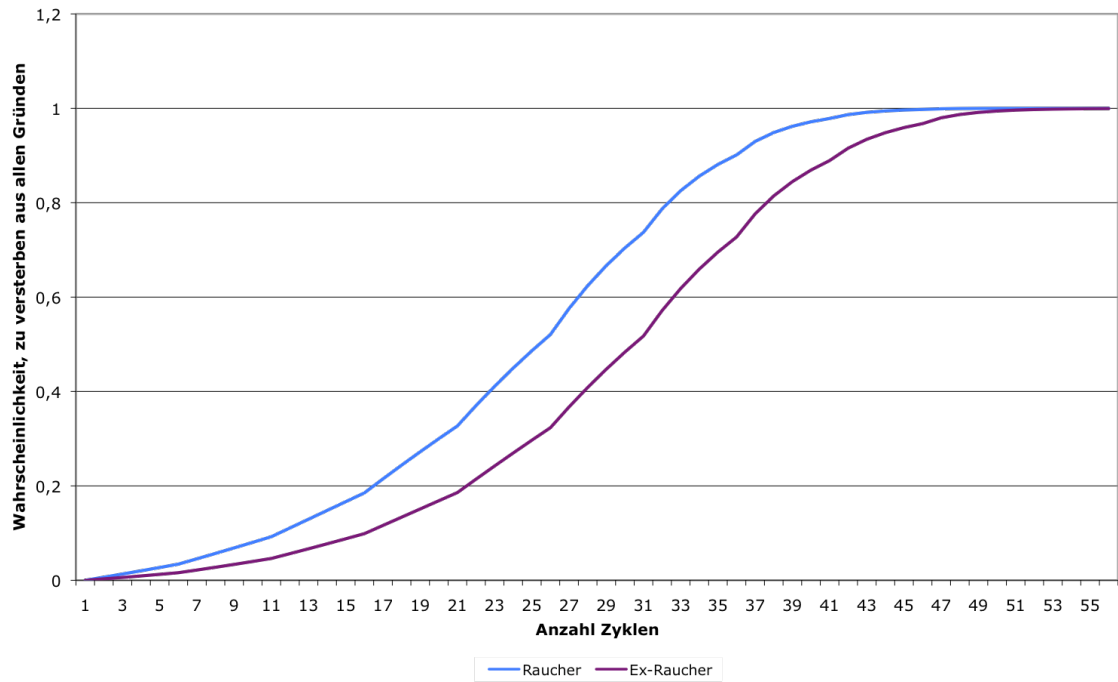
IKER: inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation; gLJ: gewonnenes Lebensjahr; inkr.: inkrementell

3.3. Zusätzliche Auswertungen

3.3.1. Entwicklung der Mortalität von Rauchern und Ex-Rauchern

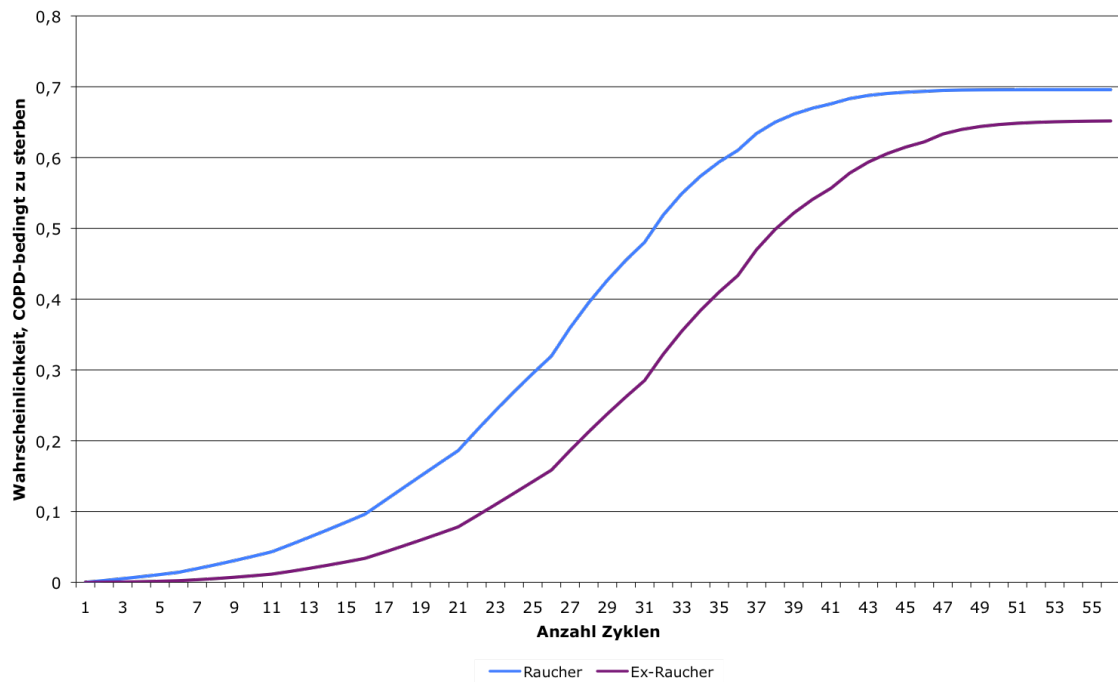
Es kann zyklengenau untersucht werden, wie sich die Patienten jeweils nach erfolgreicher (Ex-Raucher) oder nicht erfolgreicher Raucherentwöhnung (Raucher) auf die verschiedenen Gesundheitszustände verteilen. So kann gezeigt werden, dass bereits nach 42 Zyklen über 99 % der Raucher - entweder COPD-bedingt oder aus anderen Gründen - verstorben sind. Bei raucherentwöhnten COPD-Patienten sind dies nach 48 Zyklen über 99 %.

Abbildung 5: Gesamtmortalität für Raucher und Ex-Raucher



Dabei zeigt die folgende Graphik, wie sich die Wahrscheinlichkeit, COPD-bedingt zu sterben, zwischen Rauchern und Ex-Rauchern über die verschiedenen Jahre nach Modelleintritt entwickelt.

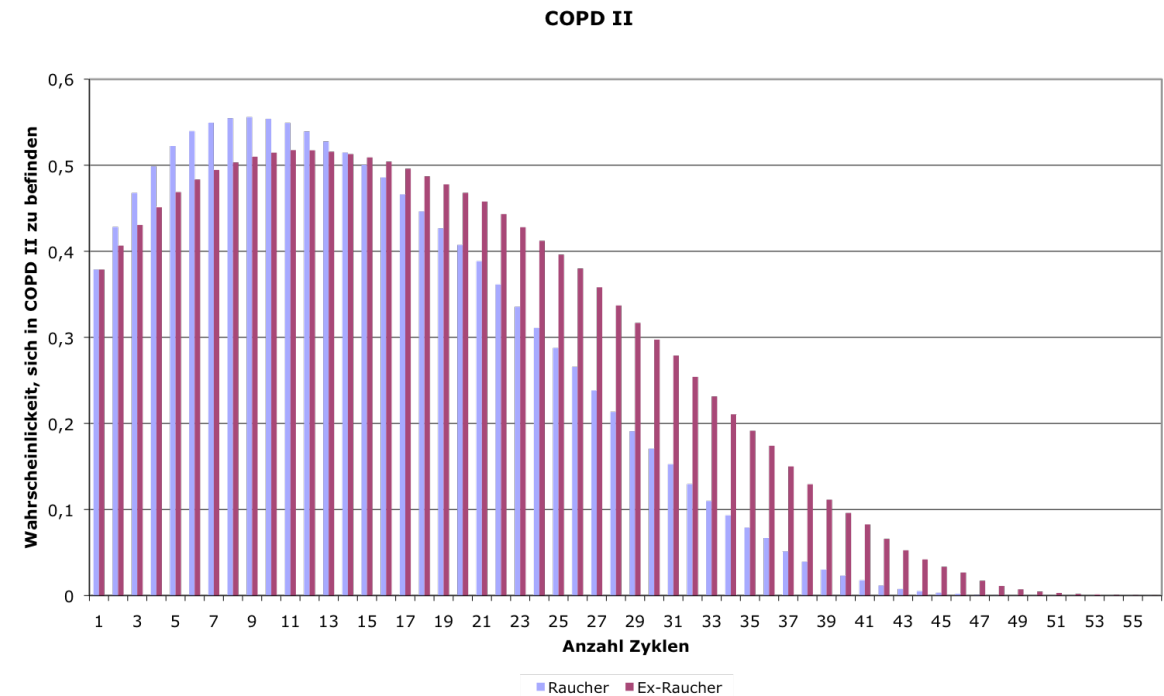
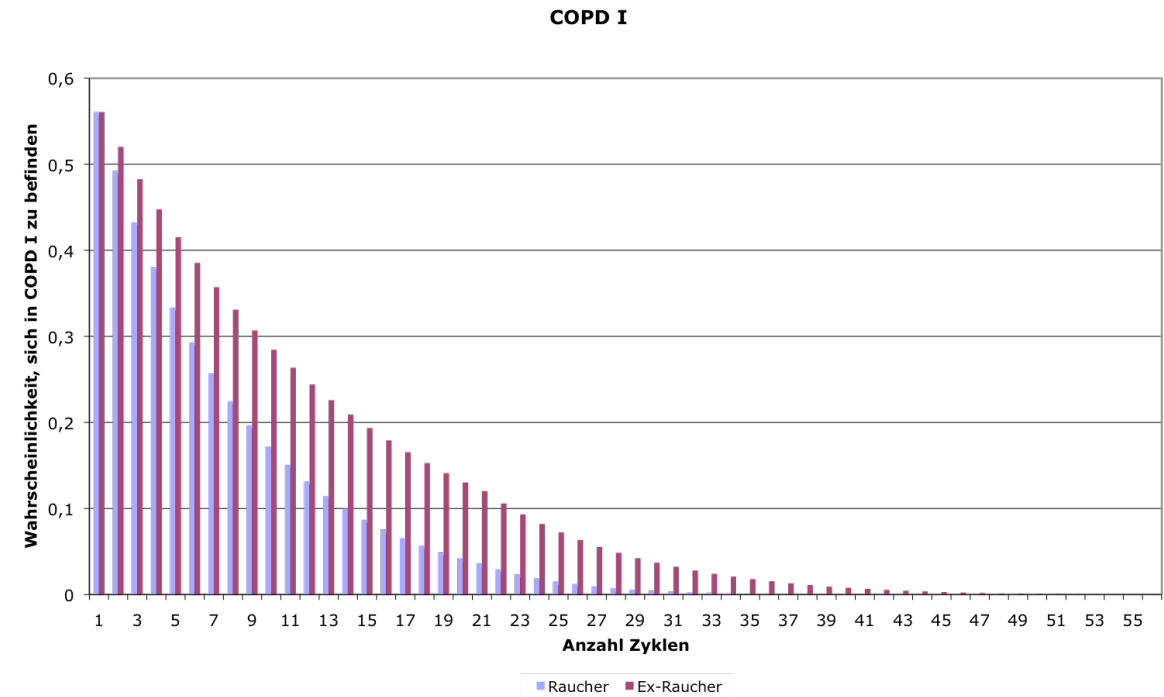
Abbildung 6: COPD-spezifische Mortalität für Raucher und Ex-Raucher



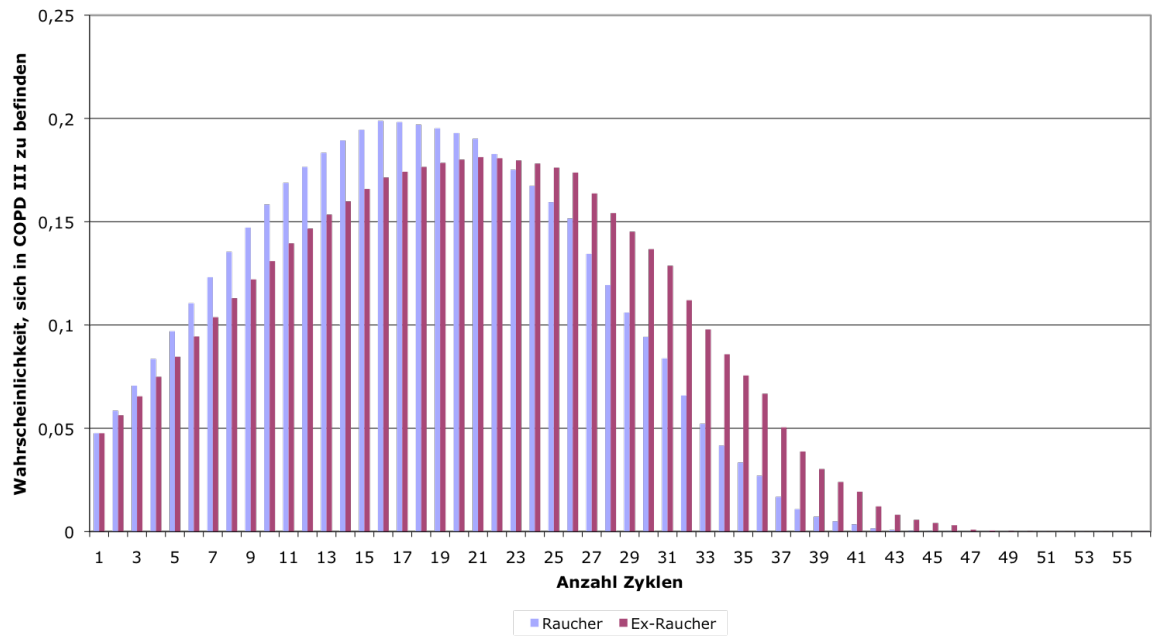
3.3.2. Progredienz der COPD unter Rauchern und Ex-Rauchern

Auch die für Raucher und Ex-Raucher unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten, von einem Schweregrad in den nächst schwereren zu progredieren, in Abhängigkeit der Anzahl der durchlaufenen Zyklen nach Modelleintritt, lassen sich graphisch darstellen.

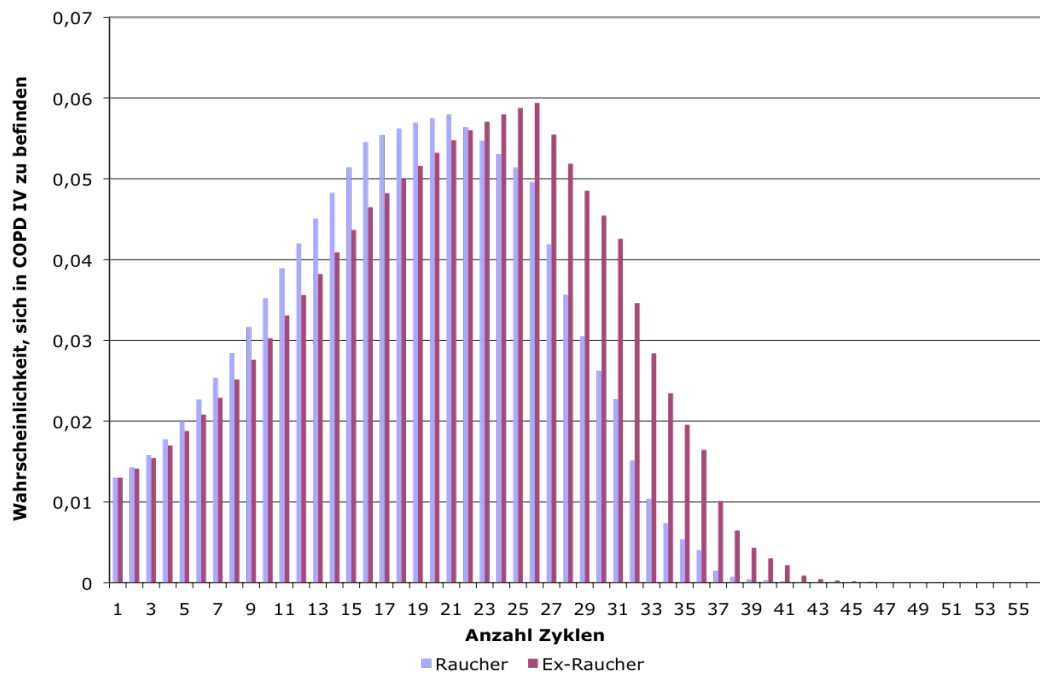
Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit der Patienten, sich in einem Gesundheitszustand zu befinden, in Abhängigkeit der Anzahl von durchlaufenen Zyklen



COPD III



COPD IV



3.3.3. Entwicklung der kumulativen Kosten für Raucher und Ex-Raucher

Entsprechend verlaufen auch die kumulativen Kosten für Raucher und Ex-Raucher mit NET und bei Raucherentwöhnung ohne NET. Raucher verursachen in diesem Modell gegenüber Ex-Rauchern höhere Kosten. Interessant ist hierbei die Untersuchung der Entwicklung der kumulativen Kosten in beiden Modellarmen. Hierzu werden in beiden Interventionsarmen kumulative Kosten gebildet, gewichtet nach Raucher-/Ex-Raucheranteilen. Die Anteile entsprechen der Analyse des Basisfalls mit 34,65 % Ex-Rauchern im NET-Arm und 9 %-Ex-Rauchern im Modellarm der Raucherentwöhnung ohne NET. Tabelle 14 zeigt, wie sich die kumulativen Kosten in den beiden Armen der Raucherentwöhnungsstrategien über die ersten drei Zyklen hinweg entwickeln. Es wird deutlich, dass die Kosten im Arm der Behandlung mit NET in den ersten beiden Zyklen noch höher liegen als im Arm der Raucherentwöhnung ohne NET. Ab Zyklus drei jedoch fallen im Arm der Raucherentwöhnung ohne NET mehr Kosten an.

Tabelle 14: Kumulative Kosten der Raucherentwöhnungsstrategien in den ersten drei Zyklen nach Simulationsbeginn

Zyklus ab Simulationsbeginn	Raucherentwöhnung mit NET (Kosten in Euro)	Raucherentwöhnung ohne NET (Kosten in Euro)
1	620	482
2	1.538	1.503
3	2.495	2.570

3.4. Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

3.4.1. Variation der Kosten der NET

Bei der Betrachtung des Szenarios der NET-Kosten ohne Ausschleichphase ergeben sich die in Tabelle 15 dargestellten Werte. Auch in diesem Szenario ist die Raucherentwöhnung ohne NET der NET mit 1.720 Euro pro gewonnenem Lebensjahr der Raucherentwöhnung mit NET unterlegen.

Tabelle 15: SA – NET-Kosten ohne Ausschleichphase, diskontierte Werte

Strategie	Kosten (Euro)	Inkr. Kosten (Euro)	Effekte	Inkr. Effekte	Kosten/Effekte (Euro/gLJ)	IKER
Raucherentwöhnung mit NET	26.134		17,06		1.532	
Raucherentwöhnung ohne NET	28.302	2.168	16,45	-0,60	1.720	dominiert

IKER: inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation; gLJ: gewonnenes Lebensjahr; inkr.: inkrementell

3.4.2. Variation der Ausgangsverteilung in COPD-Schweregrade

Bei einer Variation der Ausgangsverteilung der COPD-Patienten auf die einzelnen Stadien hin zu einer „kränkeren“ Verteilung mit einer höheren Prävalenz in fortgeschrittenen Schweregraden (2.3.15.6) ergeben sich folgende Werte.

Tabelle 16: SA – fiktive Ausgangsverteilung hin zu einer kränkeren Population

Strategie	Kosten (Euro)	Inkr. Kosten (Euro)	Effekte	Inkr. Effekte	Kosten/Effekte (Euro/gLJ)	IKER
Raucherentwöhnung mit NET	32.537		16,47		1.975	
Raucherentwöhnung ohne NET	34.982	2.445	15,90	-0,57	2.200	dominiert

gLJ: gewonnenes Lebensjahr; IKER: inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation

3.4.3. Variation der zusätzlichen Kosten für Raucher

Untersucht man das Szenario, dass Rauchern keine zusätzlich erhöhten Kosten auferlegt werden, so ist die Raucherentwöhnungsstrategie der NET nicht mehr dominant. Es entstehen höhere Kosten durch die NET bei gleichzeitig höheren Effekten. Es ergibt sich ein inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis von ca. 775 Euro/gLJ.

3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse aller übrigen univariaten SA

Die univariaten Sensitivitätsanalysen zu den Kosten der NET (mit oder ohne Ausschleichphase), den schweregradspezifischen Behandlungskosten der COPD, der Diskontrate, zur Ausgangsverteilung in die vier Schweregrade sowie zur Veränderung des

Mortalitätsrisikos für Ex-Raucher in COPD IV sind in folgender Tabelle (Tabelle 17) wiedergegeben. Keiner der untersuchten Parameter beeinflusst in alleiniger Variation das Ergebnis der dominanten Strategie, das Rauchen mit Hilfe der NET aufzugeben.

Tabelle 17: Ergebnisse der univariaten SA

Parameter	Ursprünglicher Wert	Variation	IKER NET vs. Raucherentwöhnung ohne NET
Kosten der NET	183 Euro (mit Ausschleichphase)	110 Euro (Best case, ohne Ausschleichphase)	NET dominant
		122 Euro (Base case, ohne Ausschleichphase)	NET dominant
		157 Euro (Best case, mit Ausschleichphase)	NET dominant
		288 Euro (Worst case, ohne Ausschleichphase)	NET dominant
		434 Euro (Worst case, mit Ausschleichphase)	NET dominant
Diskontrate	3 %	0 %	NET dominant
		5 %	NET dominant
		7 %	NET dominant
		10 %	NET dominant
Kosten der COPD in Euro, Stadium I-IV	c_COPDI = 219	Faktor: f_c_COPD_SA = 0,5	NET dominant
	c_COPDII = 933	Faktor: f_c_COPD_SA = 1,5	NET dominant
	c_COPDIII = 1.797	Faktor: f_c_COPD_SA = 2	NET dominant
	c_COPDIV = 5.960		
Ausgangs- verteilung in COPD, Stadien I bis IV	p_initial_COPDI = 0,5606	p_initial_COPDI = 0,4	NET dominant
	p_initial_COPDII = 0,3788	p_initial_COPDII = 0,4	
	p_initial_COPDIII = 0,0476	p_initial_COPDIII = 0,15	
	p_initial_COPDIV = 0,013	p_initial_COPDIV = 0,05	
COPD IV- bedingte erhöhte Mortalität für ER	f_sterben_COPDIV_NR = 5,658	f_sterben_COPDIV_NR = 4,531	NET dominant

IKER: inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation; ER: Ex-Raucher

3.4.5. Simultane Variation der Effektivitäten der Raucherentwöhnungsstrategien

Die Variation der Wahrscheinlichkeiten bzw. Relativen Risiken der einzelnen Effektivitäten der Raucherentwöhnungsstrategien kann in verschiedenen Kombinationen (Raucherentwöhnung mit NET und ohne) vollzogen werden. Die untersuchten Szenarien

sind einerseits eine 10 %ige Wahrscheinlichkeit einer effektiven Raucherentwöhnung ohne NET, die nach Stead et al., 2008, mit einem RR von 1,58 für die NET einhergeht. Dieses Szenario resultiert ebenso in der Dominanz der NET wie das Heranziehen der 5-Jahreswahrscheinlichkeiten bei COPD-Patienten, die in Anthonisen et al., 1994, angegeben werden (5 % Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET und einem RR der Effektivität der NET von 4,0).

Folgende Tabelle (Tabelle 18) zeigt die Analyse der stufenweise durchgeführten Variation der Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET von 2 % bis 20 % bei gleichzeitiger Veränderung des Relativen Risikos bis zu einem Wert von 2 für die NET, ggf. mit daraus resultierender inkrementellen Kosteneffektivitäts-Relation. Bei gleicher Effektivität der NET und Raucherentwöhnung ohne NET (RR=1) dominiert die Raucherentwöhnung ohne NET aufgrund der zusätzlich bei NET anfallenden Therapiekosten. Bei einem Relativen Risiko über 2 dominiert in allen Fällen die NET (Ergebnisse nicht in der Tabelle dargestellt).

Tabelle 18: Simultane Variation der Raucherentwöhnungseffektivitäten und Auswirkungen auf die IKER, diskontierte Werte

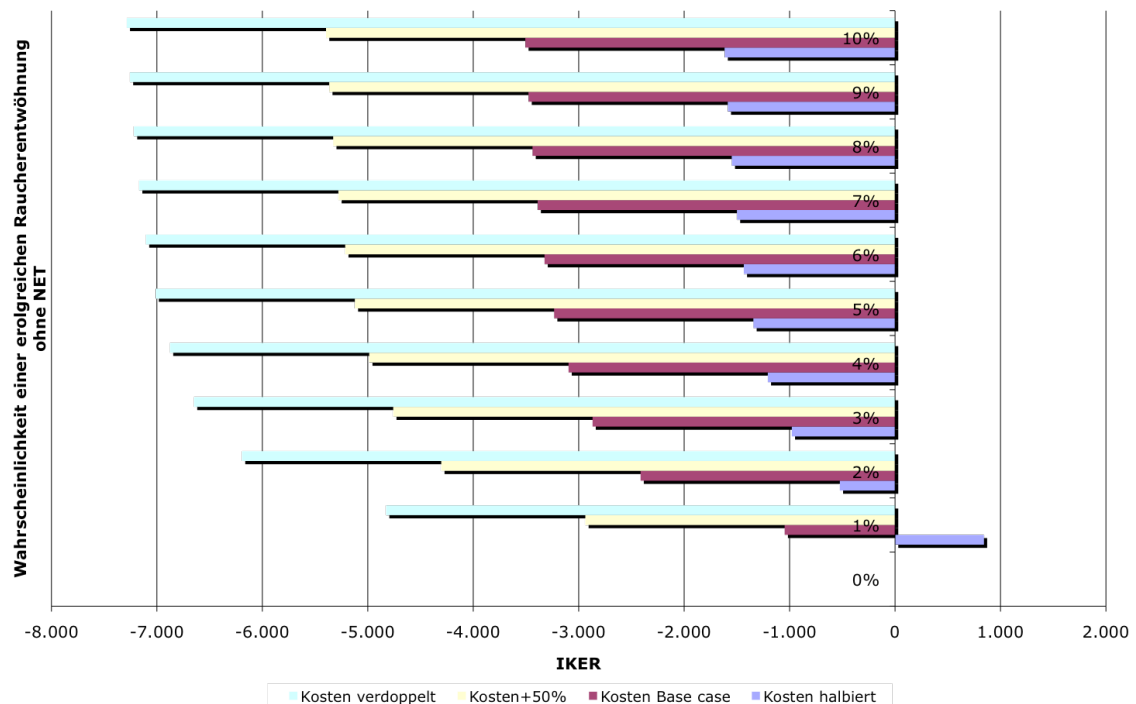
Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Entwöhnung ohne NET	2%	4%	6%-20%
RR für eine erfolgreiche NET			
1	ohne NET dominant	ohne NET dominant	ohne NET dominant
1,5	4.009 EURO/gLJ	115 EURO/gLJ	NET dominant
2	115 EURO/gLJ	NET dominant	NET dominant

RR: Relatives Risiko; gLJ: gewonnenes Lebensjahr

3.4.6. Simultane Variation der Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET und der Kosten der COPD

In einer weiteren Analyse wird die Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET zwischen null und 20 % variiert. Das RR einer erfolgreichen NET bleibt dabei konstant bei 1,58. Gleichzeitig werden die Kosten der COPD verändert (halbiert, gleich gehalten, um 50 % erhöht und verdoppelt). Die folgende Graphik veranschaulicht, wie sich die IKER in Abhängigkeit der beschriebenen Veränderungen entwickelt.

Abbildung 8: Bivariate SA für Kosten COPD und Effektivität der ohne NET bei konstantem RR für NET von 1,58



Die Graphik zeigt deutlich, wie das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis sowohl von den stadienspezifischen Kosten der COPD als auch der Effektivität der Raucherentwöhnungsstrategien abhängt. Bei einer konservativen Betrachtung einer Effektivität der NET mit einem RR von 1,58 zeichnet sich die Dominanz der NET (IKER < 0) ab. Die einzige Ausnahme besteht bei einer Halbierung der Kosten und 1 %-iger Effektivität der Raucherentwöhnung ohne NET (1,58 %-ige Effektivität der NET).

3.5. Vergleich der Raucherentwöhnung mit NET gegen keine Raucherentwöhnung

Wird die Raucherentwöhnung mit NET dem natürlichen Krankheitsverlauf eines Rauchers verglichen, resultieren im Fall des natürlichen Krankheitsverlaufs 29.101 Euro (diskontiert) und 16,24 gewonnene diskontierte Lebensjahre. Die diskontierten Kosten und Effekte für einen Patienten, der das Rauchen mit Hilfe der NET erfolgreich aufgibt, belaufen sich auf 20.403 Euro bei 18,59 gewonnenen Lebensjahren. Somit werden durch eine Raucherentwöhnung mit NET 8.698 Euro eingespart und 2,35 Lebensjahre zusätzlich gewonnen.

4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die COPD ist eine schwerwiegende Erkrankung der Atmungsorgane mit einschneidenden Folgen für den betroffenen Patienten und weit reichenden sozioökonomischen Auswirkungen für jedes nationale Gesundheitssystem. Schätzungen der WHO kommen zu dem Ergebnis, dass die COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein wird (Murray and Lopez, 1997). Bis heute scheint noch immer nicht geklärt, ob die COPD als eine Krankheit oder vielmehr als das Erscheinungsbild vielerlei verschiedener Erkrankungen anzusehen ist (Groneberg et al., 2006). Mit dem jüngsten Bericht der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Rabe et al., 2007) wurden international akzeptierte Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung, aber auch zur Prävention der COPD geschaffen. Die Diagnostik sollte anhand der Lungenfunktionsmessung stattfinden. Angesichts der aus dieser resultierenden Kenngrößen kann die Einteilung in nunmehr vier Schweregrade stattfinden. Wenn auch nicht alle Risikofaktoren der COPD in ihrer Wirkung auf den individuellen Verlauf der Erkrankung geklärt sind, so steht das Tabakrauchen als wichtigster individuell beeinflussbarer Risikofaktor unbezweifelbar fest. Insofern wird anhand des vorliegenden Markov-Modells die Effektivität einer Raucherentwöhnung mit NET im Vergleich zu einer Raucherentwöhnung ohne NET bei COPD-Patienten im Kontext des deutschen Gesundheitswesens untersucht. Zielgrößen sind hierbei die durch die jeweilige Strategie entstehenden Kosten und Effekte, letztere gemessen in gewonnenen Lebensjahren.

Jedes entscheidungsanalytische Modell stellt eine Abstraktion des untersuchten Krankheitsverlaufs dar, der in Wirklichkeit weitaus komplexer und auch individueller abläuft, als dies in einer Abstraktion möglich oder aber gewollt wäre (Drummond et al., 2005). Die in Modellierungen gemachten Einschränkungen und Annahmen müssen folglich in ihrer Auswirkung auf das Gesamtergebnis kritisch diskutiert werden.

Die untersuchte Kohorte von COPD-Patienten unternimmt den Versuch der Raucherentwöhnung, einmal unter Nutzung der NET und einmal ohne weitere Hilfsmittel (Raucherentwöhnung ohne NET). Dabei wird angenommen, dass es sich um den ersten und einzigen Raucherentwöhnungsversuch eines Patienten handelt, das Modell sieht keine weiteren Raucherentwöhnungsversuche vor. Die eingangs festgelegte Effektivität der jeweiligen Strategie determiniert damit den Status als Raucher oder Ex-Raucher über den gesamten weiteren Verlauf im Modell mit den entsprechenden Folgen hinsichtlich einer Progression der Erkrankung und der Mortalität. In Realität werden Patienten im Verlauf der Krankheit wieder mit dem Rauchen beginnen oder auch mit dem Rauchen

aufhören. Insofern ist der Parameter der Effektivität der Raucherentwöhnungsstrategie von großer Relevanz für das Ergebnis der Untersuchung. Die Wahrscheinlichkeiten für die Effektivität der NET und der Raucherentwöhnung ohne NET im COPD-Modell werden mit 34,7 % (NET) bzw. 9 % (Raucherentwöhnung ohne NET) angesetzt (Anthonisen et al., 1994). Gegenüber der Allgemeinbevölkerung mit einer Effektivität von 15,8 % (NET) und 10 % (Raucherentwöhnung ohne NET) (Stead et al., 2008; Woolacott et al., 2002), scheint die Effektivität bei COPD-Patienten relativ hoch. Wie bereits beschrieben, wurde in der Studie von Anthonisen et al., 1994, zusätzlich zur NET ein aufwendiges Programm an psychosozialer Unterstützung durchgeführt. Dies reichte von ärztlicher Beratung, Gruppensitzungen mit verhaltenstherapeutischen Zügen und Einzelsitzungen bei bereits erfolgreicher Raucherentwöhnung bis hin zur Möglichkeit der Beteiligung der Partner. Ein Teil der gemessenen Effektivität dieses kombinierten Programms muss vermutlich der psychosozialen Unterstützung zugeschrieben werden. Aus diesem Grund werden uni- und bivariate Sensitivitätsanalysen unter Verwendung deutlich niedrigerer Abstinenzraten im Modell durchgeführt. Für die Verwendung der Daten von Anthonisen et al., 1994 in der Base-case-Analyse spricht, dass sie die einzigen sind, die die Effektivität der NET speziell bei COPD-Patienten untersucht haben. Zudem sind die hohen Abstinenzraten nicht unplausibel. Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen könnten die Raucherentwöhnung ggf. mit einem stärkeren Willen verfolgen als die Allgemeinbevölkerung. Eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Raucherentwöhnung scheint somit nachvollziehbar.

Wie eingangs beschrieben, ist die Entstehung und Entwicklung einer COPD auch durch individuelle Faktoren beeinflusst, die in einem entscheidungsanalytischen Markov-Modell so nicht abgebildet werden können. Im vorliegenden Modell werden „durchschnittliche“ COPD-Patienten untersucht, z. B. mit einer durchschnittlichen Anzahl an Jahren und Intensität, mit der geraucht wurde. Das Alter zu Beginn der Simulation wird auf 45 Jahre festgelegt. Zudem wird angenommen, dass sich die Ausgangsverteilung der Studienpopulation auf die einzelnen Schweregrade der COPD zu Beginn der Computersimulation nicht von der deutschen BOLD-Studie (Geldmacher et al., 2008) unterscheidet. In der BOLD-Studie wird eine Gruppe COPD-Patienten ab 40 Jahren untersucht, die sich sowohl aus Rauchern, als auch aus Nicht- und Ex-Rauchern zusammensetzt. Gegenüber einer reinen Raucherpopulation, wie sie im Modell untersucht wird, ist anzunehmen, dass die Population der BOLD-Studie (Geldmacher et al., 2008) weniger schwer erkrankt ist. Bei einer Übertragung der vorliegenden Prävalenzdaten in den einzelnen Stadien auf die Raucherkohorte würde diese also „gesünder“ gemacht.

Das Szenario einer fiktiven Verteilung von rauchenden COPD-Patienten auf die Stadien I, II, III und IV im Verhältnis 4 : 4 : 1,5 : 0,5, also die Annahme einer höheren Prävalenz an Patienten in höheren Schweregraden, würde folglich dazu führen, dass die anfallenden Kosten stark erhöht wären, die gewonnenen Effekte etwas niedriger, insgesamt das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis jedoch günstiger im Sinne der NET wäre als in der im Modell angenommenen Verteilung. Vor dem Hintergrund dieser Untersuchung und der Tatsache, dass die vorliegenden Daten der BOLD-Studie die einzigen deutschen Prävalenzdaten der COPD darstellen, scheint die Annahme der Ausgangsverteilung im Base case des Modells als gerechtfertigt.

Das vorliegende Modell basiert auf dem Klassifizierungsvorschlag der Einteilung von COPD-Patienten in vier Schweregrade nach GOLD (Rabe et al., 2007). Die Abbildung der Progression der Erkrankung beschränkt sich auf die jährliche Verringerung des FEV₁-Wertes in % vom Soll. Weitere Faktoren zur Schweregradeinteilung (wie die Vitalkapazität oder sonstige auffällige Symptomatik) können aus einem Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden. Jedoch entspricht dies dem Vorgehen anderer in der Literatur publizierter COPD-Modelle (Hoogendoorn et al., 2005; Spencer et al., 2005; Sin et al., 2004; Borg et al., 2004; Oostenbrink et al., 2005). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Lungenfunktion in Abhängigkeit des Geschlechts, Alters und Rauchverhaltens jährlich verringert und die Erkrankung so fortschreitet. Eine mögliche Verbesserung der Lungenfunktionswerte nach Aufgabe des Rauchens oder aus anderen individuellen Gründen wird nicht abgebildet, genauso wenig wie Exazerbationen. Exazerbationen sind Akutereignisse, die eine Verschlimmerung der Symptomatik hervorrufen, verbunden mit Krankenhauseinweisungen und einer nachfolgenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Durch die Betrachtung von durchschnittlichen Patienten basierend auf Progressionsdaten der LHS werden somit indirekt auch die Folgen von Exazerbationen berücksichtigt. Da die zugrunde liegenden Daten allerdings von Patienten stammen, die im Mittel an einer leichten bis milden COPD (FEV₁ %=75,1 %) erkrankt waren, werden somit Exazerbationen und damit die Schnelligkeit der Progression und auch die entstehenden Kosten der Behandlung eher unterschätzt. Dies kann als konservative Annahme und methodisch unproblematisch gesehen werden, wenn es auch eine Vergrößerung des Krankheitsverlaufs darstellt.

Das Fortschreiten der COPD wird, wie beschrieben, durch eigens berechnete Übertrittswahrscheinlichkeiten in Jahreszyklen abgebildet. Die zugrunde gelegten Verringerungswerte aus dem niederländischen Populationsmodell werden für zwei Altersgruppen (45 bis 65 Jahre und über 65 Jahre) angegeben. Bei der Berechnung der

Übertrittswahrscheinlichkeiten wird zwischen den Werten zur jährlichen Verringerung des FEV1%-Wertes linear interpoliert und die jeweiligen Interpolationswerte über 65 Jahre hinaus konstant fortgesetzt. Es wird so die Annahme gemacht, dass sich die Lungenfunktionsverringern im Alter von über 65 Jahren nicht (weiter) verschlechtert. Zusätzlich wird angenommen, dass innerhalb der beiden Altersgruppen eine Verschlechterung der Lungenfunktion nicht vom Alter abhängt, sondern nur vom Geschlecht und Raucherstatus. Mit der aus der Literatur stammenden Annahme, dass die Lungenfunktion nur zu ca. 8 % vom Alter abhängt (Quanjer et al., 1993), scheint die Verzerrung der eigenen Analyseergebnisse durch die Berechnung von Übertrittswahrscheinlichkeiten für nur zwei Altersgruppen nicht relevant.

Eine externe Validierung der Ergebnisse des COPD-Modells mit anderen Daten ist nur beschränkt möglich. Direkt vergleichbare Modelle existieren nicht, da sich die methodischen Vorgehensweisen der Modellierung entsprechend der jeweiligen Fragestellungen teilweise stark von der hier gegebenen Fragestellung unterscheiden. Dabei handelt es sich entweder um dynamische Populationsmodelle (Hoogendoorn et al., 2005) oder Exazerbationen nehmen eine zentrale Stellung im Modell ein (Borg et al., 2004; Oostenbrink et al., 2005; Sin et al., 2004). In zwei Modellen besteht die Möglichkeit zur Verbesserung des Gesundheitszustandes (Sin et al., 2004; Oostenbrink et al., 2005) oder es wurde eine Einteilung in lediglich drei Schweregrade vorgenommen (Oostenbrink et al., 2005; Sin et al., 2004; Spencer et al., 2005).

Ein Vergleich der Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen den Schweregraden ist am ehesten mit den Daten von Hoogendoorn et al., 2005, sinnvoll, da dies die einzige Studie ist, welche dieselbe Stadienverteilung nach GOLD (Rabe et al., 2007) und die Lungenfunktions-Verringerungswerte aus der LHS (Anthonisen et al., 1994) heranzieht. Die Übertrittswahrscheinlichkeiten in diesem Modell verändern sich mit jedem Zyklus, da es sich um ein dynamisches Populationsmodell handelt, so dass die spezifischen Charakteristika bzgl. Alters-, Geschlechts- und Raucherstatus variieren können. Bei einem Vergleich wird deutlich, dass lediglich die Übertrittswahrscheinlichkeiten aus Stadium I in II im vorliegenden Modell stärker von den berichteten Übertrittswahrscheinlichkeiten von Hoogendoorn et al., 2005, abweichen. Die deutlich höheren Übertrittswahrscheinlichkeiten im vorliegenden Modell erklären sich damit, dass bei der Berechnung von einem FEV1-Mittelwert in % vom Soll von ca. 85 % ausgegangen wird. Der Schwellenwert zu Schweregrad II liegt bei 80 %. Somit findet bei einer jährlichen Verringerung der Lungenfunktion relativ schnell eine Unterschreitung dieses

Schwellenwertes statt, verbunden mit einer entsprechend hohen jährlichen Übertrittswahrscheinlichkeit.

Zum Vergleich der innerhalb der LHS real beobachteten Todesfälle mit den resultierenden des COPD- Modells nach fünf Jahren (5-Jahres-Effektivität von NET = 21 % vs. ohne NET = 5 %) werden beiden Modellarmen dieselben Patientenzahlen zugrunde gelegt wie in der LHS (3.923 Patienten, die mit NET behandelt wurden vs. 1964 ohne NET). So können im Interventionsarm mit NET 119 Todesfälle errechnet werden, während real 98 Todesfälle beobachtet wurden (Anthonisen et al., 1994). Im Kontrollarm der Studie, vergleichbar mit dem Modellarm Raucherentwöhnung ohne NET, wurden 51 Todesfälle beobachtet, im COPD-Modell sind es 65. Im Vergleich der Mortalitätsraten nach 14,5 Jahren (Anthonisen et al., 2005) resultieren im Interventionsarm des Modells mit NET 589 Todesfälle (5-Jahres-Effektivität von NET = 21 % vs. ohne NET = 5 %) vs. 461 bei Anthonisen et al., 2005. Somit sind die Mortalitätsraten im COPD-Modell leicht erhöht gegenüber den in der LHS beobachteten (Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich der realen innerhalb der LHS beobachteten Mortalitätsraten mit den Ergebnissen im Modell; Quelle: Anthonisen et al., 1994 bzw. 2005 und eigene Berechnungen

	N(NET)=3923	N(ohne NET)=1964
<i>Real beobachtete Todesfälle nach 5 Jahren (Anthonisen et al., 1994)</i>	98	51
Todesfälle Modell, 5-Jahres-Effektivitäten	119	65
Todesfälle Modell, 1-Jahres-Effektivitäten	109	64
<i>Real beobachtete Todesfälle nach 14,5 Jahren (Anthonisen et al., 2005)</i>	461	270
Todesfälle Modell, 5-Jahres-Effektivitäten	589	319
Todesfälle Modell, 1-Jahres-Effektivitäten	547	313

Ein Grund hierfür könnte die leicht „kränkere“ Studienpopulation im COPD-Modell sein, zumal hier ein durchschnittlicher FEV₁-Wert von 77,25 % gegenüber 75,1 % bei Anthonisen et al., 1994, vorliegt. Ein großer Einfluss dieses Unterschiedes ist jedoch nicht zu erwarten. Vermutlich ausschlaggebender für die unterschiedlichen Mortalitätsraten könnte sein, dass im Modell von einer einmaligen Raucherentwöhnung ausgegangen wird, d. h. nur zu Beginn der Simulation kann ein Patient zum Ex-Raucher werden. Ist die Raucherentwöhnung nicht erfolgreich, so durchläuft der Patient das Modell bis zu seinem

Tod im Status Raucher, mit entsprechend erhöhten Mortalitätsrisiken. Es wurde bereits diskutiert, dass die Annahme keiner weiteren Raucherentwöhnungsversuche im Verlauf des Lebens eines betrachteten COPD-Patienten ggf. nicht der Realität entspricht. Leider liegen weder Auswertungen zur Abstinenzrate nach 14,5 Jahren nach Studieneintritt in der LHS vor, noch werden Aussagen über die durchschnittliche Anzahl der pro Patient durchgeführten Raucherentwöhnungsversuche gemacht. Tabelle 19 gibt an, wie sich die Todesfälle mit der zugrunde gelegten Effektivität der NET und Raucherentwöhnung ohne NET nach einem Jahr (34,65 % NET vs. 9 % ohne NET) gegenüber der Effektivität der NET nach fünf Jahren verringern. Dennoch bleiben die Todesfälle im Vergleich zu den in der LHS beobachteten erhöht.

Weiterhin werden Wahrscheinlichkeiten für Raucher und Ex-Raucher herangezogen, COPD-spezifisch oder aus anderen Gründen (Hintergrundmortalität) zu sterben. Aus einem Mangel an weiteren Daten müssen für die relativen Mortalitätsrisiken, die aus einem Bevölkerungsscreening in Schweden stammen (Ekberg-Aronsson et al., 2005), Annahmen gemacht werden, dass sich das erhöhte Sterberisiko von Frauen in den Schweregraden III und IV in der Gruppe der Ex-Raucher nicht von dem der Raucherinnen unterscheidet. Die hier verwendeten schwedischen Daten haben zudem den Makel, auf sehr kleinen Fallzahlen zu basieren. Die berichteten Konfidenzintervalle sind sehr breit und enthalten in manchen Fällen die Eins. Insgesamt wird aber mit der Verwendung der Daten im Modell einer konservativen Vorgehensweise Rechnung getragen, da durch die Übertragung kein schützender Effekt einer Raucherentwöhnung hinsichtlich der (stark erhöhten) COPD-spezifischen Mortalität entsteht.

Die im Modell verwendeten Kostendaten für die Diagnose und Behandlung der COPD entstammen einer Analyse von GKV-Daten und sind auf direkte medizinische Kosten beschränkt. Als problematisch könnte angesehen werden, dass die dort erhobenen Kosten für Schweregrad I-COPD auch die Risikogruppe („Grad 0“) der chronisch an einer Bronchitis erkrankten Personen mit normaler Lungenfunktion beinhaltet. Allerdings führt dies in der Durchschnittsbildung wohl eher zu einem geringeren Wert verglichen mit dem einer Gruppe, die ausschließlich mit Schweregrad I diagnostizierte Patienten umfasst, und damit zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Kosten für diesen Schweregrad. Eine Variation der Kosten mittels der Faktoren 1,5 und zwei zeigt keine Veränderung des Gesamtergebnisses. Die NET bleibt auch bei Variation die dominante Strategie.

Die im Modell angesetzten Mehrkostenrelationen für Raucher gegenüber Nicht-, bzw. Ex-Rauchern basieren auf Daten aus einer Studie zur Kosteneffektivität der NET in der Allgemeinbevölkerung (Wasem et al., 2008). Die Berechnung der direkten Kosten infolge

des Rauchens schließt neben bestimmten bösartigen Neubildungen und Herz-Kreislaufkrankungen auch die COPD unter weiteren Atemwegserkrankungen in die Betrachtung mit ein. Die resultierenden raucherbedingten Mehrkosten werden im Modell auf die schweregradspezifischen Kosten der COPD aufgeschlagen. Insofern resultiert im Modell eine Überschätzung der bei weiter rauchenden COPD-Patienten anfallenden Kosten und wird aus diesem Grund in einer Sensitivitätsanalyse aufgegriffen. In der Tat resultiert im Falle einer Nicht-Beachtung von Mehrkosten für Raucher ein inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis von ca. 775 Euro/gLJ, die NET ist nicht mehr die dominante Strategie.

Die Vorgehensweise bei der Berechnung der verwendeten Kosten der NET beruht (unabhängig vom Szenario) auf einer Durchschnittsbildung aus den drei teuersten und den drei billigsten Präparatpreisen aus Perspektive der GKV. Im Einklang mit den Empfehlungen des IQWiG sollte sich die Durchschnittsbildung jedoch auf die drei günstigsten Präparate beschränken (IQWiG Technischer Anhang Kostenbestimmung, 2008). Durch das vorliegende Prozedere resultiert ein durchschnittlich höherer Preis für die NET als bei alleiniger Berücksichtigung der drei günstigsten Präparate. Neben ausgiebig durchgeführten Sensitivitätsanalysen, innerhalb derer die Kosten der NET variiert werden, kann das angewandte Vorgehen jedoch als konservativ angesehen werden. Das Ergebnis der Kosteneffektivitäts-Analyse wird, falls überhaupt merklich, gegen die NET verzerrt. Somit kann auch hier von einer methodischen korrekten Vorgehensweise ausgegangen werden.

Auch in einem weiteren Punkt liegt dem Modell ein sehr konservativer Ansatz zugrunde. Der Verzicht auf die Abbildung von indirekten Kosten sowie Rehabilitationsleistungen für COPD-Patienten lässt große Kostenpunkte außer Acht, die bei Berücksichtigung das Ergebnis der Analyse noch deutlicher für die NET ausfallen lassen würden. Auch die möglichen Komorbiditäten der COPD werden im Modell nicht direkt abgebildet. Es lässt sich jedoch argumentieren, dass ggf. prävalente Komorbiditäten und damit ein schlechterer (Gesamt-) Gesundheitszustand der betrachteten durchschnittlichen Patientenkohorte in den Übertrittswahrscheinlichkeiten (basierend auf Daten der LHS) einerseits und der erhöhten COPD-bedingten Mortalität (basierend auf Daten eines schwedischen Gesundheitsscreenings) andererseits abgebildet sind. Auf der Kostenseite ist die indirekte Abbildung von Komorbiditäten vor allem durch die Betrachtung der diagnosebezogenen Entgelte (DRG) im stationären Bereich vorstellbar. Das resultierende DRG-Entgelt je COPD-Behandlungsfall (Hauptdiagnose J44) erhöht sich mit der Kodierung von Nebendiagnosen, ggf. Komorbiditäten. Insofern hat ein Krankenhaus auch

den ökonomischen Anreiz, die Komorbiditäten der COPD möglichst genau zu erfassen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass teilweise auch die Komorbiditäten der COPD in den stationären Kosten mit abgebildet sind. Darüber hinaus finden sich die wichtigsten Komorbiditäten der COPD in den verwendeten Mehrkostenrelationen für Raucher wieder. Eine zusätzliche explizite Erfassung der Kosten und Effekte von (bei Rauchern stärker ausgeprägten) Komorbiditäten der COPD im Modell könnte dann zu einer Überschätzung führen und dadurch die Raucherentwöhnung mit NET zusätzlich begünstigen. Auch an dieser Stelle kann somit von einem konservativen Vorgehen ausgegangen werden.

Als weiterer Punkt wird in der Literatur im Rahmen der Raucherentwöhnung diskutiert, dass Raucher zwar zu Lebzeiten mehr Kosten im Gesundheitssystem verursachen als Nichtraucher, aber demgegenüber durch die frühzeitige Mortalität teils beträchtlich erhöhte Versorgungskosten im fortgeschrittenen Alter wegfallen. Barendregt et al., 1997, untersuchen mit Hilfe von Sterbetafeln die lebenslangen direkten medizinischen Kosten von Rauchern und Nichtrauchern in den Niederlanden. Im Ergebnis liegen die lebenslangen direkten medizinischen Kosten für männliche Nichtraucher 15 % (18 % bei Frauen) höher als bei Rauchern. Indirekte Kosten durch das vorzeitige Ableben von Rauchern werden hier jedoch nicht berücksichtigt, ebenso wenig werden die direkten Kosten diskontiert, was nicht den einschlägigen nationalen und internationalen methodischen Empfehlungen entspricht und die Aussagekraft der Ergebnisse entsprechend schmälert.

Das vorliegende Modell kann als ein solides Instrument zur Berechnung der inkrementellen Kosteneffektivitäts-Relation der NET im Vergleich mit der Raucherentwöhnung ohne NET angesehen werden. Auch wenn aufgrund der mangelnden Datenlage einige Einschränkungen, z. B. hinsichtlich der Wahl der Perspektive, hingenommen und Annahmen gemacht werden müssen, so wird in all diesen Fällen immer ein konservativer Ansatz gewählt, um sich „gegen“ die zu untersuchenden Intervention zu richten.

Schlussfolgerung

Das vorliegende entscheidungsanalytische Markov-Modell zeigt, dass die NET gegenüber einer Raucherentwöhnung ohne NET bei Patienten mit COPD eine kosteneffektive Option, in dem meisten Modellrechnungen sogar die dominante Strategie ist. Die Ergebnisse der Analyse zeigen sich auch bei Variation zahlreicher im Modell verwendeter Parameter und Annahmen als robust.

5 Zusammenfassung

Tabakrauchen stellt das bedeutendste vermeidbare Gesundheitsrisiko dar und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. (Aktives) Tabakrauchen gilt zudem als der bedeutendste Risikofaktor zur Entwicklung und Progression einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), charakterisiert durch eine fortschreitende Verengung der Atemwege und daraus resultierende verminderte Lungenfunktion. COPD ist weltweit die vierthäufigste Todesursache mit stark steigender Tendenz. Innerhalb der zugrunde liegenden Arbeit wird die Kosteneffektivität einer Raucherentwöhnung mit Nikotinersatztherapie (NET) gegen eine Raucherentwöhnung ohne NET bei Patienten mit COPD im Hinblick auf gewonnene Lebensjahre untersucht. Dabei wird die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) eingenommen.

Mit Hilfe eines Markov-Modells wird der natürliche Verlauf der Erkrankung bei Patienten im Alter von 45 Jahren über 55 Jahre hinweg simuliert, um den Effekt einer Raucherentwöhnung mit NET gegen eine Raucherentwöhnung ohne NET abbilden zu können. Die verwendeten Modelldaten wie z.B. individuelle Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen einzelnen Schweregraden der COPD, Mortalität, Effektivität und Kosten der NET (Basisjahr 2008) basieren auf diversen systematischen Literaturrecherchen sowie eigenen Berechnungen. Für den Fall, dass Annahmen getroffen werden müssen, wird stets eine konservative Herangehensweise verfolgt. Der Ergebnisparameter der Analyse ist inkrementelle Kosten pro gerettetem Lebensjahr, wobei Effekte und Kosten jeweils mit 3 % diskontiert werden. Alle hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ergebnis wichtigen Parameter werden in uni- bzw. bivariaten Sensitivitätsanalysen variiert.

Die Raucherentwöhnung mit NET bei COPD-Patienten dominiert die Strategie der Raucherentwöhnung ohne NET hinsichtlich eingesparter Kosten und gewonnener Lebensjahre. Ein mit NET entwöhnter COPD-Patient verursacht in der untersuchten Zeitspanne von 55 Jahren Kosten in Höhe von 26.207 Euro (diskontiert) und gewinnt 17,06 Lebensjahre (diskontiert). Ohne NET entwöhnte Patienten hingegen generieren Kosten in Höhe von 28.302 Euro (diskontiert) und gewinnen 16,65 Lebensjahre (diskontiert). Eine Raucherentwöhnung mit NET verursacht somit 2.095 Euro weniger Kosten und geht mit einem Gewinn an 0,61 Lebensjahren einher.

Die Raucherentwöhnung von COPD-Patienten mit NET ist in den meisten Modellrechnungen die dominante Strategie verglichen mit keiner Intervention. Die Ergebnisse der Analyse sind robust gegenüber der Variation zahlreicher durchgeführter Sensitivitätsanalysen.

Literaturverzeichnis

1. AG Reha-Ökonomie (1999): Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. In: 16 D-SB (Hrsg.): Förderschwerpunkt "Rehabilitationswissenschaften" - Empfehlungen der Arbeitsgruppen "Generische Methoden", "Routinedaten" und "Reha-Ökonomie"; S. 103-246.
2. Andreas, S., Batra, A., Behr, J., Berck, H., Chenot, J., Gillissen, A. (2008): Guidelines for smoking cessation in patients with COPD issued by the Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 62, 255-72.
3. Anthonisen, N., Connett, J., Kiley, J., Altose, M., Bailey, W., Buist, A. (1994): Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama* 272, 1497-505.
4. Anthonisen, N., Skeans, M., Wise, R., Manfreda, J., Kanner, R., Connett, J. (2005): The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 142, 233-9.
5. Anto, J., Vermeire, P., Vestbo, J., Sunyer, J. (2001): Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 17, 982-94.
6. Baker, R.R. (1999): Smoke chemistry. In: Davis, D.L., Nielsen, M.T. (Eds.): Tobacco. Production, chemistry and technology. Oxford: Blackwell Science.
7. Balfour, D.J., Fagerstrom, K.O. (1996): Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 72, 51-81.
8. Barendregt, J.J., Bonneux, L., van der Maas, P.J. (1997): The health care costs of smoking. *N Engl J Med* 337, 1052-1057.
9. Blanco, I., de Serres, F., Fernandez-Bustillo, E., Lara, B., Miravittles, M. (2006): Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 27, 77-84.
10. Boffetta, P., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Darby, S.C., Ferro, G., Fortes, C., Gonzalez, C.A., Jockel, K.H., Krauss, M., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Mendes, A., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlman, H.,

- Riboli, E., Schmid, G., Simonato, L., Tredaniel, J., Whitley, E., Wichmann, H.E., Winck, C., Zambon, P., Saracci, R. (1998): Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 90, 1440-1450.
11. Bonita, R., Duncan, J., Truelsen, T., Jackson, R.T., Beaglehole, R. (1999): Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 8, 156-160.
 12. Borg, S., Ericsson, A., Wedzicha, J., Gulsvik, A., Lundback, B., Donaldson, G. (2004): A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 7, 153-167.
 13. Briggs, A. and Sculpher, M. (1998): An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 13, 397-409.
 14. Buist, A., McBurnie, M., Vollmer, W., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. (2007): International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370, 741-750.
 15. Buist, A., Vollmer, W., Sullivan, S., Weiss, K., Lee, T., Menezes, A. (2005): The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2, 277-283.
 16. Bundesministerium für Gesundheit (2008): Tabak. Online-Publikation; http://www.bmg.bund.de/nn_1195892/DE/Drogen-undSucht/Tabak/tabak__node.html?__nnn=true#doc1179892bodyText13
 17. Bundesversicherungsamt (2008): Vorabinformation Zuweisungen 2009 aus dem Gesundheitsfonds.
 18. Cahill, K., Stead, L.F., Lancaster, T. (2008): Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006103.
 19. Cazzola, M., MacNee, W., Martinez, F.J., Rabe, K.F., Franciosi, L.G., Barnes, P.J. (2008): Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 31, 416-469.

20. de Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I., Corsico, A., Sunyer, J., Neukirch, F. (2004): An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 59, 120-125.
21. Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (2004). Leitlinie Tabakentwöhnung.
22. Deutsches Krebsforschungszentrum (2005): Die Tabakindustriedokumente I: Chemische Veränderungen an Zigaretten und Tabakabhängigkeit.
23. Directive 2001/37/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco products (2001). Online-Publikation; http://europa.eu.int/eurlex/pri/en/oj/dat/2001/l_194/l_19420010718en00260034.pdf
24. Directive 2003/33/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the advertising and sponsorship of tobacco products (2003). Online-Publikation; http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/legal_smoking_prevention_tobacco_en.htm
25. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. (2004): Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 328, 1519.
26. Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'Brien, B., Stoddart, G. (2005): *Methods of the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press.
27. Ekberg-Aronsson, M., Pehrsson, K., Nilsson, J., Nilsson, P., Lofdahl, C. (2005): Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 6, 1-9.
28. European Medicines Agency (2006): Produktinformation Champix.
29. Fabbri, L., Pauwels, R., Hurd, S. (2004): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD* 1, 105-141.

30. Fachinformation Champix® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Pfizer Pharma GmbH. Stand der Information: November 2008.
31. Fachinformation Zyban® 150 mg Retardtabletten. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Stand der Information: Juli 2008.
32. Falk, G. and Briscoe, W. (1970): Alpha-1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 72, 427-429.
33. Fant, R., Pickworth, W.B. (1997): The addictive effects of nicotine are related to the speed of delivery. Stuttgart: Urban und Fischer.
34. Fiore, M.C., Jaén, C.R., Baker, T.B., Bailey, W.C., Benowitz, N.L., Curry, S.J. (2008): Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 53, 1217-1222.
35. Firle, N., Lamprecht, B., Schirnhöfer, L., Kaiser, B., Studnicka, M. (2007): The prevalence of COPD in Austria--the expected change over the next decade. *Wien Klin Wochenschr* 119, 513-518.
36. Freytag, A., Storz, P., Hagenmeyer, E.G., Höer, A., Caesar, M., Gothe, H., Häussler, B. (2007): Direct costs of treatment of COPD in a German sickness fund. Poster presented on the iHEA 6th World Congress; 2007; Copenhagen.
37. Geldmacher, H., Urbanski, K., Herbst, A., Allison, A., Vollmer, W.M., Buist, A.S. (2007): Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Germany - Results from the BOLD Study. Conference paper; American Thoracic Society, San Francisco.
38. Gibbons, R., Abrams, J., Chatterjee, K., Daley, J., Deedwania, P., Douglas, J. (2003): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 41, 159-168.
39. Groneberg, D.A., Golpon, H., Welte, T (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: basic features, risk factors and diagnosis. *Pneumologie* 60, 679-689.

40. Halbert, R., Natoli, J., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A., Mannino, D. (2006): Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28, 523-532.
41. Han, M., Postma, D., Mannino, D., Giardino, N., Buist, S., Curtis, J. (2007): Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 1179-1184.
42. Hausen, T (1999): Patient education - how can the long-term effect be analyzed and how long does it last? *Pneumologie* 53, 289-295.
43. He, J., Vupputuri, S., Allen, K., Prerost, M.R., Hughes, J., Whelton, P.K. (1999): Passive smoking and the risk of coronary heart disease - a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340, 920-926.
44. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerstrom, K.O. (1991): The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86, 1119-1127.
45. Henningfield J, Pankow J, Garrett B. Ammonia and other chemical base tobacco additives and cigarette nicotine delivery: issues and research needs. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6(2):199-205.
46. Herpertz, S., Petrak, F., Albus, C., Hirsch, A., Kruse, J., Kulzer, B. (2003): Psychosoziales und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und dem Deutschen Kollegium Psychosomatische Medizin (DKPM). *Diabetes Stoffwechsel* 12, 35-58.
47. Hoogendoorn, M., Rutten-van Molken, M., Hoogenveen, R., van Genugten, M., Buist, A., Wouters, E. (2005): A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* 26, 223-233.
48. Hughes, J.R., Keely, J., Naud, S. (2004): Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 99, 29-38.
49. Hughes, J.R., Stead, L.F., Lancaster, T. (2007): Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000031.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008): Allgemeine Methoden. Version 3.0. vom 27.05.2008.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008): Technischer Anhang Kostenbestimmung. Version 1.0. 09.10.2008.
52. Izquierdo, J. (2003): The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 97, S61-69.
53. Jha, P. and Chaloupka, F.J (2000): Tobacco control in developing countries. Oxford: Oxford University Press.
54. John, U. und Hanke, M. (2001): Tabakrauch-attributable Mortalität in den deutschen Bundesländern. *Gesundheitswesen* 63, 363–369.
55. John, U., Meyer, C., Hanke, M., Volzke, H., Schumann, A. (2006): Relation between awareness of circulatory disorders and smoking in a general population health examination. *BMC Public Health* 6, 48.
56. Kraus, L. und Augustin, R. (2001): Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. *Sucht* 47, 3-85.
57. Levin, E.D., McClernon, F.J., Rezvani, A.H. (2006): Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)* 184, 523-539.
58. Lokke, A., Lange, P., Scharling, H., Fabricius, P., Vestbo, J. (2006): Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 61, 935-939.
59. Lundback, B., Lindberg, A., Lindstrom, M., Ronmark, E., Jonsson, A., Jonsson, E. (2003): Not 15 but 50% of smokers develop COPD? - Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 97, 115-122.
60. Maschewsky-Schneider, U., Lampert, T., Kröger, C., Schulze, A., Stander, V., Töppich, J.(2006): Evaluation des Gesundheitsziels "Tabakkonsum reduzieren". *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 49, 1155-1161.
61. Mobascher, A. und Winterer, G. (2008): Mechanisms of nicotine dependence. *Pneumologie* 62, 553-561.
62. Müller-Riemenschneider, F., Rasch, A., Bockelbrink, A., Vauth, C., Willich, S.N., Greiner, W. (2008): Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von verhaltensbezogenen

Maßnahmen zur Prävention des Zigarettenrauchens. GMS Health Technol Assess 4, Doc10.

63. Murray, C. and Lopez, A. (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 349, 1498-1504.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities.
65. Nationale VersorgungsLeitlinie. „Chronische KHK“. April 2008.
66. Nationale VersorgungsLeitlinie. „COPD“. 2008a.
67. Nationale VersorgungsLeitlinie. „Diabetes mellitus Typ 2“. Mai 2002.
68. Nowak, D., Berger, K., Lippert, B., Kilgert, K., Caeser, M., Sandtmann, R. (2005): Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. Treat Respir Med 4, 381-395.
69. Nowak, D., Dietrich, E., Oberender, P., Uberla, K., Reitberger, U., Schlegel, C. (2004): Cost-of-illness Study for the Treatment of COPD in Germany. Pneumologie 58, 837-844.
70. Oostenbrink, J., Rutten-van Molken, M., Monz, B., FitzGerald, J. (2005): Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health 8, 32-46.
71. Pankow, J.F., Mader, B.E., Isabelle, L.M. (1997): Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia. Environ.Sci.Technol 31, 2428–2433.
72. Parrott, S., Godfrey, C., Raw, M., West, R., McNeill, A. (1998): Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. Thorax 53, S1-38.
73. Piperno, D., Huchon, G., Pribil, C., Boucot, I., Similowski, T. (2003): The burden of COPD in France: Results from the Confronting COPD survey. Respir Med 97, S33-S42.

74. Quanjer, P., Tammeling, G., Cotes, J., Pedersen, O., Peslin, R., Yernault, J. (1993): Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 16, 5-40.
75. Rabe, K., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P., Buist, S., Calverley, P. (2007): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 532-555.
76. Richter, E. und Scherer, G. (2004): Aktives und passives Rauchen. In: Marquardt, H. und Schäfer, S.G. (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*, S. 897–918. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
77. Riecke, K., Eller, J., Gericke, C., Lode, H. (1999): Inpatient treatment costs of exacerbated chronic obstructive lung disease. *Pneumologie* 53, 199-206.
78. Robert Koch Institut, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004): *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*.
79. Scanlon, P.D., Connett, J.E., Waller, L.A., Altose, M.D., Bailey, W.C., Buist, A.S. (2000): Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 381-390.
80. Seemungal, T., Donaldson, G., Paul, E., Bestall, J., Jeffries, D., Wedzicha, J. (1998): Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1418-1422.
81. Shahab, L., Jarvis, M., Britton, J., West, R. (2006): Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 61, 1043-1047.
82. Shaheen, S., Barker, D., Shiell, A., Crocker, F., Wield, G., Holgate, S. (1994): The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 149, 616-619.
83. Sin, D., Golmohammadi, K., Jacobs, P. (2004): Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity. *Am J Med* 116, 325-331.

84. Sonnenberg, F.A. and Beck, J.R. (1993): Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 13, 322-338.
85. Spencer, M., Briggs, A., Grossman, R., Rance, L. (2005): Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 23, 619-637.
86. Stead, L., Perera, R., Bullen, C., Mant, D., Lancaster, T. (2008): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000146.
87. Tinkelman, D., Nordyke, R., Isonaka, S., George, D., DesFosses, K., Nonikov, D. (2005): The impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term disability costs. *J Manag Care Pharm* 11, 25-32.
88. U.S.Department of Health and Human Services (1983): The health consequences of smoking: cardiovascular disease. Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, Office of Smoking and Health.
89. U.S.Department of Health and Human Services (2004): Summary of the health consequences of smoking. Chronic obstructive lung disease: report of the Surgeon General, Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute.
90. US Department of Health and Human Services (2000): 9th Report on Carcinogens.
91. US Surgeon General (1985): The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. Washington, D.C.: United States Government Printing.
92. Viegi, G., Pistelli, F., Sherrill, D., Maio, S., Baldacci, S., Carrozzi, L. (2007): Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 30, 993-1013.
93. Wasem, J., Jung, M., May, U., Ochotta, T., Hessel, F., Wegner, C. (2008): Nutzen und Kosteneffektivität der Nikotinersatztherapie zur Raucherentwöhnung – eine entscheidungsanalytische Modellierung der direkten medizinischen Kosten. *Gesundheitsökonomisches Qualitätsmanagement* 13, 99-108.

94. Wilkens, H. und Sybrecht, G. (2001): COPD: stage-appropriate therapy. Internist (Berl) 42, 1651-1664.
95. Woolacott, N.F., Jones, L., Forbes, C.A., Mather, L.C., Sowden, A.J., Song, F.J. (2002): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 6, 1-245.
96. World Health Organization (1961): Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference chronic bronchitis and emphysema. Report of an expert committee. WHO Tech Rep Ser 213, 14-19.
97. World Health Organization (2003): WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC).

Anhang

Tabelle 20: Fagerström-Test für Nikotin-Abhängigkeit; Quelle: eigene Darstellung nach Heatherton et al., 1991)

Fragen	Antworten	Punkte
1 Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	Innerhalb von 5 Minuten	3
	6-30 Minuten	2
	31-60 Minuten	1
	nach 60 Minuten	0
2 Finden Sie es schwierig, auf das Rauchen zu verzichten, wenn es verboten ist? (z. B. im Kino, in Versammlungen usw.)	Ja	1
	Nein	0
3 Auf welche Zigarette fällt es Ihnen besonders schwer zu verzichten?	Die 1. Zigarette morgens	1
	Jede Andere	0
4 Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?	0-10	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 und mehr	3
5 Rauchen Sie stärker in den ersten Stunden nach dem Aufstehen als während des übrigen Tages?	Ja	1
	Nein	0
6 Rauchen Sie auch, wenn Sie so krank sind, dass Sie im Bett liegen müssen?	Ja	1
	Nein	0
Gesamtpunktzahl:		0-10

Tabelle 21: Kriterien zur Diagnose von Tabakabhängigkeit nach ICD-10: F17.2; Quelle: eigene Darstellung

1. Toleranzentwicklung: Um eine Wirkung zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich Fragen
 2. Körperliche Entzugsserscheinungen bei Reduktion oder Beendigung des Konsums oder Konsum, um die Entzugssymptome zu mildern
 3. Starker Wunsch oder Drang, Tabak zu konsumieren
 4. Eingeschränkte Kontrolle über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
 5. Zunehmende Vernachlässigung anderer Aktivitäten und Interessen zugunsten des Konsums
 6. Anhaltender Konsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen
-

Tabelle 22: Ergebnisse der Kostenrecherche, MEDLINE (Suche: 10.06.2008)

Suchschritt	Suchbegriff(e)	Treffer
#1	Search copd	35.146
#2	Search econom*	360.189
#3	Search cost benefit	54.066
#4	Search cost analysis	158.085
#5	Search cost utility	4.851
#6	Search cost effectiveness	57.355
#7	Search markov model	4.856
#8	Search cost*	251.033
#9	Search ("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh] OR "Cost of Illness"[Mesh] OR "Cost Control"[Mesh] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "Direct Service Costs"[Mesh] OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "Drug Costs"[Mesh])	135.066
#10	Search ((((((#10) OR (#8)) OR (#7)) OR (#6)) OR (#5)) OR (#4)) OR (#3)) OR (#2)	511.337
#11	Search (#11) AND (#1) AND germany	42

Tabelle 23: Ergebnisse der Kostenrecherche, EMBASE (Suche: 24.06.2008)

Suchschritt	Suchbegriff(e)	Treffer
#1	chronic obstructive lung disease/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	16.556
#2	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease/ exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	6.924
#3	#1 OR #2	17.257
#4	'cost'/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	50.220
#5	cost*/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	136.166
#6	econom*/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	55.445
#7	'cost'/exp AND benefit AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	8.502

#8	'cost/exp AND analysis/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	10.855
#9	'cost'/exp AND utility AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	1.599
#10	'cost'/exp effectiveness AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim	15.912
#11	markov AND 'model	828
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	175.040
#13	#3 AND #12	1.470
#14	#13 AND german* AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	104

Tabelle 24: Ergebnisse der Kostenrecherche, Datenbank Cochrane (Suche: 11.06.2008)

Suchschritt	Suchbegriffe(e)	Treffer
#1	MeSH descriptor Costs and Cost Analysis explode all trees	1.286
#2	copd	3.906
#3	chronic obstructive pulmonary disease	3.362
#4	#1 OR #2 OR #3	5.330
#5	MeSH descriptor Costs and Cost Analysis explode all trees	25.160
#6	cost*	48.456
#7	econom*	34.882
#8	cost benefit	21.823
#9	cost analysis	31.245
#10	cost utility	2.894
#11	cost effectiveness	18.553
#12	markov model	1.248
#13	(#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	52.827
#14	(#13 AND #15)	814
#15	german*	19.906
#16	(#16 AND #12)	78

Tabelle 25: Ergebnisse der Kostenrecherche, Datenbank CRD (Suche: 12.06.2008)

Suchschritt	Suchbegriff(e)	Treffer
#1	copd	272
#2	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease	474
#3	MeSH Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE 1	264
#4	cost*	26.349
#5	econom*	25.469
#6	cost AND benefit	13.603
#7	cost AND analysis	18.994
#8	cost AND utility	2034
#9	cost AND effectiveness	11.212
#10	markov AND model	1015
#11	MeSH Cost of Illness EXPLODE 1 2	2.340
#12	MeSH Drug Costs EXPLODE 1 2	1.909
#13	MeSH Direct Service Costs EXPLODE 1 2	418
#14	MeSH Health Care Costs EXPLODE 1 2	8.586
#15	# 4 OR # 5 OR # 6 OR # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 # 11 OR # 12 OR # 14	28.052
#16	# 1 OR # 2 OR # 3	523
#17	# 15 AND # 16	341
#18	german*	1.381
#19	# 17 AND # 18	3

Tabelle 26: Im Volltext bestellte Studien aus der Kostenrecherche

Nummer	Studien (Autoren, Titel, Journal)
1	Results of the COPD health care costs study. COPD in Germany-unrecognized and cost intensive, Krankentpfl J, 2003, Vol. 41, Issue 1-9, S. 158-61.
2	Riecke K., Eller J., Gericke C., Lode H., Inpatient treatment costs of exacerbated chronic obstructive lung disease, Pneumologie, 1999, Vol. 53. Issue 4, S. 199-206.
3	Tinkelman D., Nordyke R. J., Isonaka S., George D., DesFosses K., Nonikov D., The impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term disability costs, J Manag Care Pharm, 2005, Vol. 11, Issue 1, S. 25-32.
4	Nowak, D., Dietrich, E. S., Oberender, P., Uberla, K., Reitberger, U., Schlegel, C., Albers, F., Ruckdaschel, S., Welsch, R., Cost-of-illness Study for the treatment of COPD in germany, Pneumologie, 2004, Vol. 58, Issue 12, S. 837-44.
5	Hausen T., Patient education – how can the long-term effect be analysed and how long does it last?, Pneumologie, 1999, Vol. 53., Issue 6, S. 289-95.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Im Modell verwendete COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD (Rabe et al., 2007)	20
Tabelle 2: Ausgangsverteilung der Patienten in COPD-Stadien I bis IV nach GOLD (Rabe et al., 2007); Quelle: eigene Berechnung nach Geldmacher et al., 2008 und Ekberg-Aronsson et al., 2005	40
Tabelle 3: FEV ₁ -Mittelwerte der COPD-Stadien; Quelle: eigene Berechnungen.	43
Tabelle 4: Jährliche alters- und Raucherstatus-spezifische Übertrittswahrscheinlichkeiten zwischen den Schweregraden	44
Tabelle 5: Einjährige Sterbewahrscheinlichkeiten für Raucher und Ex-Raucher; Quelle: Wasem et al., 2008 und eigene Berechnungen	45
Tabelle 6: Schweregrad- und Rauchen-spezifisches Relatives Risiko zu versterben	46
Tabelle 7: Berechnung des hypothetischen GKV-Preises je NET-Präparat am Beispiel von NICORETTE® transdermalen Pflastern (pro Packung 7 Stück zu 8,3 mg/16,6 mg/24,9 mg)	49
Tabelle 8: Ergebnisse der Kostenerhebung für die Nikotinersatztherapie	50
Tabelle 9: Zusätzliche durch das Rauchen verursachte Kosten; Quelle: Wasem et al., 2008 und eigene Berechnung	51
Tabelle 10: Variation von Parametern in univariaten Sensitivitätsanalysen.....	58
Tabelle 11: Durchschnittliche Jahreskosten nach Schweregraden.....	60
Tabelle 12: Parameter der Base case Analyse.....	53
Tabelle 13: Base case Analyse: Kosten, Effekte und Relationen der beiden Interventionsarme, diskontierte Werte.....	61
Tabelle 14: Kumulative Kosten der Raucherentwöhnungsstrategien in den ersten drei Zyklen nach Simulationsbeginn	66
Tabelle 15: SA – NET-Kosten ohne Ausschleichphase, diskontierte Werte	67
Tabelle 16: SA – fiktive Ausgangsverteilung hin zu einer kränkeren Population	67
Tabelle 17: Ergebnisse der univariaten SA.....	68
Tabelle 18: Simultane Variation der Raucherentwöhnungseffektivitäten und Auswirkungen auf die IKER, diskontierte Werte	69
Tabelle 19: Vergleich der Mortalitätsraten im Modell mit den Ergebnissen der Lung Health Study; Quelle: Anthonisen et al., 1994 bzw. 2005 und eigene Berechnungen	75
Tabelle 20: Fagerström-Test für Nikotin-Abhängigkeit; Quelle: eigene Darstellung nach Heatherton et al., 1991).....	90
Tabelle 21: Kriterien zur Diagnose von Tabakabhängigkeit nach ICD-10: F17.2; Quelle: eigene Darstellung	91
Tabelle 22: Ergebnisse der Kostenrecherche, MEDLINE (Suche: 10.06.2008)	92
Tabelle 23: Ergebnisse der Kostenrecherche, EMBASE (Suche: 24.06.2008)	92
Tabelle 24: Ergebnisse der Kostenrecherche, Datenbank Cochrane (Suche: 11.06.2008).....	93
Tabelle 25: Ergebnisse der Kostenrecherche, Datenbank CRD (Suche: 12.06.2008)	94
Tabelle 26: Im Volltext bestellte Studien aus der Kostenrecherche.....	95

Abkürzungsverzeichnis

Abbildung 1: Rauchen-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2005 in Deutschland; Quelle: eigene Abbildung nach den Daten des Mikrozensus.....	7
Abbildung 2: Kosteneffektivitäts-Ebene; Quelle: eigene Darstellung	29
Abbildung 3: Vereinfachte Grundstruktur eines Markov-Modells (Blasendiagramm); Quelle: eigene Darstellung	31
Abbildung 4: Baumstruktur des Markov-Modells.....	38
Abbildung 5: Gesamtmortalität für Raucher und Ex-Raucher	62
Abbildung 6: COPD-spezifische Mortalität für Raucher und Ex-Raucher	63
Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit der Patienten, sich in einem Gesundheitszustand zu befinden, in Abhängigkeit der Anzahl von durchlaufenen Zyklen	64
Abbildung 8: Bivariate SA für Kosten COPD und Effektivität der ohne NET bei konstantem RR für NET von 1,58	70

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Jürgen Wasem und Frau Dr. Pamela Aidelsburger, die mir als Inhaber der CAREM GmbH das Verfassen dieser Arbeit auf Basis von Daten ermöglicht haben, die ich im Rahmen meiner Tätigkeit bei ihrer Firma erhoben habe. Beide haben mich mit ihrer professionellen Erfahrung und Expertise stets zu unterstützen gewusst. Dafür danke ich ihnen.

Als ich Prof. David Groneberg als externem Experten das dieser Arbeit zugrunde liegende entscheidungsanalytische Modell vorstellen durfte, ermutigte er mich dazu, die bestehende Arbeit zu meiner Dissertation fortzuführen. Ich empfand dies als starken Motivationsimpuls, wofür ich ihm herzlich danke.

Ein sehr starker Motivator aus meinem privaten Umfeld war und ist mein überaus geschätzter und enger Freund Dr. Dr. Tajan Tober. Mein aufrichtiger Dank aus tiefstem Herzen für all die aufbauenden und bestärkenden, vor allem aber auch die konstruktiv-kritischen Worte in jeder Lebenssituation!

Meiner geschätzten Kollegin Beate Kossmann, MPH, und meinem Schwager Dr. Volker Zapf gilt mein Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich meiner geliebten Familie wie auch meinen engen Freunden danken, die mir stets zur Seite stehen.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Katharina Lang
Wohnort: München
Geburtsdatum: 26.09.1981
Geburtsort: Füssen
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung und Studium

1987 – 1991 Grundschule Schwangau
1991 – 2000 Gymnasium Hohenschwangau
10/2000 – 07/2001 Universität Passau: Studium der Betriebswirtschaftslehre
10/2001 - 04/2002 Urlaubssemester (Praktika)
04/2002 - 03/2006 Ludwig-Maximilians-Universität München: Studium der Betriebswirtschaftslehre

 Spezielle: Gesundheitsökonomie und Versicherungen

 Diplomarbeit: Darstellung der Behandlungswirklichkeit von GKV-Patienten durch Kassenärzte in Bayern

Tätigkeiten

03/2002 – 12/2004 Ehrenamtliche Mitarbeiterin in diversen Flüchtlingsheimen, München
03/2006 - 06/2006 Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) GmbH
 Entwicklungshilfe-Projektarbeit in Dakar, Senegal
Seit 09/2006 Manager Health Economics bei CAREM GmbH, Sauerlach